

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À TROIS-RIVIÈRES

SYNTHÈSES DE PRÉCURSEURS CARBONYLÉS γ, δ – INSATURÉS VIA UN
RÉARRANGEMENT DE CLAISEN [3,3] : VERS UNE NOUVELLE VOIE DE
SYNTHÈSES D'ACIDES AMINÉS NON NATURELS

MÉMOIRE

PRÉSENTÉ

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DE LA MAÎTRISE EN CHIMIE EXTENSIONNÉE DE

L'UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

PAR

NEEL RAHEM

AVRIL 2010

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

En premier lieu, j'aimerais sincèrement remercier mon directeur de recherche, le Professeur Benoît Daoust, de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire. Je voudrais également le remercier pour son aide, sa disponibilité, et sa grande gentillesse. Je remercie Fanny Longpré, assistante de recherche, pour sa bonne humeur et son goût pour la recherche.

Je tiens à remercier mes collègues de laboratoire, surtout Martin avec qui j'ai passé le plus de temps, tu es certainement l'étudiant le plus motivé et doué que j'ai côtoyé durant mes études. Merci à Rana et Caroline, pour leur gentillesse et pour tous les services qu'elles m'ont rendus.

Je voudrais remercier sincèrement le Professeur René Roy, de l'Université du Québec à Montréal, pour avoir eu la gentillesse de m'accorder le droit d'utiliser son four micro-ondes. Et également tout le personnel de son laboratoire, qui a bien voulu prendre de son temps pour m'assister : Merci beaucoup entre autre à Jacques, Milan, et Chichi.

Je voudrais également remercier tout le personnel du département de chimie-biologie pour leur aide et leur gentillesse : Lise Daneault (assistante administrative), Diane Bégin et Jocelyn Bouchard du laboratoire d'analyse instrumentale.

Finalement un grand merci à vous tous qui avez contribué de près ou de loin à ce que ces deux années soient agréables et instructives.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	vi
LISTE DES ÉQUATIONS	vii
LISTE DES TABLEAUX.....	viii
LISTE DES SCHÉMAS.....	x
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	xii
RÉSUMÉ.....	xv
CHAPITRE I	
INTRODUCTION.....	I
1.1 Généralités.....	1
1.2 Synthèses des β -allyloxyénamides.....	4
1.3 Synthèse de composés carbonylés γ , δ -insaturés	5
CHAPITRE II	
GÉNÉRALITÉS CONCERNANT LES COUPLAGES CATALYSÉS PAR LE CUIVRE	8
2.1 Introduction	8
CHAPITRE III	
SYNTHÈSE DES β -ALLYLOXYÉNAMIDES ET OPTIMISATION.....	13
3.1 Préparation des β -iodoénamides	13
3.1.1 Introduction	13
3.1.2 Conditions réactionnelles pour le couplage des β -iodoénamides et des alcools allyliques.....	16
3.2 Optimisation de la synthèse de la β -allyloxyénamide 56.....	20
3.3 Conclusion	29

CHAPITRE IV	
SYNTHÈSES DES PRÉCURSEURS CARBONYLÉS γ , δ -INSATURÉS VIA UN RÉARRANGEMENT DE CLAISEN [3,3].....	30
4.1 Introduction	30
4.1.1 Le réarrangement de Claisen	31
4.1.2 Réactivité et diastéréosélectivité du réarrangement de Claisen.....	31
4.1.2.1 Réactivité des β -allyloxyénamides lors du réarrangement de Claisen	31
4.1.2.2 Diastéréosélectivité du réarrangement des allyl vinyl éthers	34
4.1.3 Formation de composés carbonylés γ , δ -insaturés à partir des β -allyloxyénamides	36
4.2 Réarrangement de Claisen [3,3] des β -allyloxyénamides dans différents solvants et à reflux.....	39
4.2.1 Conclusion.....	45
4.3 Réarrangement de Claisen [3,3] catalysé par les acides de Lewis.....	45
4.3.1 Introduction	45
4.3.2 Réarrangement de Claisen [3,3] des β -allyloxyénamides catalysé par les acides de Lewis	51
4.3.3 Conclusion.....	60
4.4 La synthèse organique assistée par les micro-ondes	60
4.4.1 Introduction	60
4.4.2 Réarrangement de Claisen [3,3] assisté par les micro-ondes	63
4.4.3 Réarrangement de Claisen [3,3] des β -allyloxyénamides catalysé par les micro-ondes	65
4.4.3.1 Stéréochimie des composés carbonylés γ , δ -insaturés.....	70
4.4.4 Conclusion.....	72
CHAPITRE V	
CONCLUSION ET PERSPECTIVES FUTURES.....	73
CHAPITRE VI	
PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	75
6.1 Remarques générales.....	75
6.2 Modes opératoires.....	77
6.3 Procédure générale pour la synthèse des β -iodovinylénamides.....	77

6.3.1 Synthèse des β -allyloxyénamides	80
6.3.2 Procédure générale de synthèse des β -allyloxyénamides	80
6.4 Synthèse des composés carbonylés γ , δ -insaturés	85
APPENDICE A – SPECTRES RMN ^1H	88
APPENDICE B – SPECTRES RMN ^{13}C	104
RÉFÉRENCES	120

LISTE DES FIGURES

Figure	Page
1.1 Synthèse d'acides α -aminés par la méthode de Strecker	2
1.2 Catalyseur de Lipton pour la cyanation énantiosélective de cétimines.....	3
1.3 Structure de composés carbonylés γ , δ -insaturés 7	3
3.1 Changement de géométrie induit par l'oxydation du cuivre d'un complexe de cuivre I – DMEDA	23
3.2 Complexe de cuivre II – DMEDA octaédrique	23
4.1 Composé allyl vinyl éther 67 non substitué	33
4.2 Possibles états de transition lors du réarrangement de la β -allyloxyénamide 56	37
4.3 Diastéréosélectivité du réarrangement de Claisen de la β -allyloxyénamide 56	38
4.4 Spectre RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) des molécules 87 et 87a	39
4.5 Détermination de la conversion du composé 56 par RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) lors du réarrangement de Claisen catalysé par les acides de Lewis.....	53
4.6 Détermination par RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de la diastéréosélection lors du réarrangement de 56	53
4.7 Spectre RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) du réarrangement de 56 avec 1 éq. d'AlMe ₃	56
4.8 Spectre RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) du réarrangement de 56 sans acide de Lewis	57
4.9 Stabilisation relative postulée de l'état de transition EI (état initial) et son effet sur $\Delta_r G^\circ$ à l'état de transition	63

LISTE DES ÉQUATIONS

Équation	Page
4.1 Expression du facteur de perte diélectrique $\tan\delta$	66

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Page
3.1 Couplage cuivré entre les amides, lactames et le (<i>E</i>)-diiodoéthène 14 ^{a,b,c}	15
3.2 Couplage croisé entre les alcools allyliques et des β -iodoénamides.....	19
3.3 Effet de la variation de la quantité de ligand sur le rendement réactionnel.....	24
3.4 Effet de la variation de la base (Cs ₂ CO ₃) sur le rendement réactionnel.....	25
3.5 Effet de la variation du volume de solvant (THF) sur le rendement réactionnel.....	26
3.6 Résultats de l'optimisation de la synthèse des β -allyloxyénamides.	28
4.1 Couplage d'Ullman suivi du réarrangement de Claisen d'allyl vinyl éthers réalisé par Nordmann et Buchwald ^{21a}	36
4.2 Réarrangement de Claisen de la β -allyloxyénamide 56 dans différents solvants et à reflux, 24 heures	40
4.3 Réarrangement de Claisen de la β -allyloxyénamide 56 dans différents solvants et à reflux, 12 heures.	41
4.4 Réarrangement de Claisen de la β -allyloxyénamide 56 dans les solvants polaires.	43
4.5 Réarrangement de Claisen de la molécule 62 dans différents solvants et à reflux.	44
4.6 Réarrangement de Claisen en utilisant les organo-aluminiums.....	50
4.7 Balayage de divers acides de Lewis pour effectuer le réarrangement de 56	51
4.8 Réarrangement de 56 catalysé par AlMe ₃ et iBu ₃ Al.....	55
4.9 Réarrangement de 45 et 60 catalysé par AlMe ₃ et iBu ₃ Al.	58
4.10 Réarrangement de 62 catalysé par AlMe ₃ et iBu ₃ Al.....	59
4.11 Réarrangement de 56 sous micro-ondes domestique.....	65
4.12 Réarrangement de 62 initié par un four micro-ondes domestique.....	67

4.13 Réarrangement de 45 et 60 sous micro-ondes domestique.	68
4.14 Réarrangement de 45 , 56 , 60 et 62 sous micro-ondes de synthèse.	69
6.1 Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.	75

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma	Page
1.1 Le réarrangement de Claisen des β -allyloxyénamides.....	4
1.2 Synthèse de β -allyloxyénamides 12 par couplage cuivré.....	5
1.3 Obtention des β -iodoénamides 10 par couplage cuivré.	5
2.1 Substitution nucléophile, catalysé par le cuivre, des halogènes liés à un atome de carbone sp^2	9
2.2 Mécanisme de substitution nucléophile, catalysé par le cuivre, des atomes liés à un atome de carbone sp^2	10
2.3 Couplage cuivré intermoléculaire de 23 et 24	10
2.4 Couplage cuivré intermoléculaire de 26 et 15	11
2.5 Couplage cuivré intramoléculaire de 29	11
3.1 Cycle catalytique proposé pour l'obtention de β -iodoénamides 10	14
3.2 Synthèse de β -allyloxyénamides catalysés par le cuivre.....	16
3.3 Couplage cuivré entre les alcools 40 et les halovinyléthers 41	17
3.4 Couplage cuivré entre l'alcool allylique 44 et la β -iodoénamide 31	17
4.1 Préparation des composés carbonylés γ - δ insaturés 66	30
4.2 Principe du réarrangement de Claisen des allyl vinyl éthers.....	31
4.3 Réarrangement de Claisen [3,3] de la β -allyloxyénamide 69	32
4.4 Réarrangement de Claisen des β -allyloxyénamines 73	32
4.5 La diastéréosélectivité du réarrangement de Claisen ³¹	35
4.6 Réarrangement de Claisen du composé 88	42

4.7	Réarrangement de Claisen de 91 catalysé par Pd(II).	46
4.8	Effets des substituants sur le réarrangement de Claisen	46
4.9	Réarrangement de Claisen de 97a catalysé par Pd(II).	47
4.10	Réarrangement de Claisen de 100 catalysé par Pd(II).	48
4.11	Réarrangement de Claisen de 100a catalysé par Pd(II).	48
4.12	Réarrangement de Claisen [3,3] d'allyl vinyl éthers catalysé par Pd(II).	49
4.13	Claisen [3,3] et réduction avec l'emploi d'organo-aluminium.....	49
4.14	Réarrangement ortho-aromatique de Claisen de 115	64
4.15	Réarrangement de Claisen de 117 sur support solide sous irradiations micro-ondes.	64
4.16	Lactonisation du composé carbonyle γ , δ -insaturés anti 87	71

LISTE DES ABRÉVIATIONS

°C	Degré Celsius
AlMe ₃	Triméthylaluminium
CCM	Chromatographie sur couche mince
Coll.	Collaborateurs
CPG	Chromatographie en phase gazeuse
Cs ₂ CO ₃	Carbonate de césium
Cu(OTf) ₂	Triflate de cuivre (II)
d	Doublet
DME	Diméthoxyéthane
DMEDA	N,N-diméthyléthylènediamine
DMF	N,N-diméthylformamide
dr	Rapport de diastéréoisomères
<i>E</i>	<i>E, Entgegen</i> , allemand, opposé. Symbole de configuration pour un alcène
e.e	Excès énantiomériques
éq.	Équivalent
EtAlCl ₂	Dichlorure d'éthylène aluminium
FeCl ₃	Chlorure de fer (III)
g	Gramme
HCN	Acide cyanhydrique
Hg(OAc) ₂	Acétate de mercure (II)

HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> , anglais, orbitale moléculaire occupée la plus haute en énergie
iBu ₃ Al	Triisobutylaluminium
ICMMO	Institut de chimie moléculaire et des matériaux d'Orsay
IR	Spectroscopie Infrarouge
ISMRA	Institut des Sciences de la Matière et du rayonnement
K ₂ CO ₃	Carbonate de potassium
L	Litre
m	Multiplet
M.W	<i>Microwave</i> , anglais, micro-ondes
M ⁺	Ion moléculaire
Mg	Magnésium
mg	Milligramme
mL	Millilitre
mmol	Millimole
N ₂	Diazote
Na	Sodium
P.F	Point de fusion
P ₂ O ₅	Pentaoxyde de diphosphore
Ph	Phényle
ppm	Partie par million
q	Quadruplet
qt	Quintuplet
Rend.	Rendement

RMN	Résonance magnétique nucléaire
s	Singulet
SM	Spectrométrie de masse
SMHR	Spectrométrie de masse à haute résolution
st	Sextuplet
t.p.	Température de la pièce
$\tan\delta$	Facteur de perte diélectrique
<i>t</i> -BuOK	<i>Tert</i> -butanoate de potassium
Temp.	Température
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofuranne
Z	<i>Zusammen</i> , allemand, ensemble. Symbole de configuration pour un alcène
ΔG°	Enthalpie libre standard de réaction
ϵ'	Constante diélectrique
ϵ''	Perte diélectrique

RÉSUMÉ

Les composés carbonylés γ , δ -insaturés constituent des groupes fonctionnels important présents dans plusieurs produits naturels possédant des activités biologiques diverses. Quelques méthodes de préparation de composés carbonylés γ , δ -insaturés obtenues par des réactions type réarrangement [3,3] sont rapportées dans la littérature. Cependant, à notre connaissance il n'existe aucun exemple de réarrangement de Claisen [3,3] sur des composés type β -allyloxyénamides.

Pourquoi s'intéresser aux composés carbonylés γ , δ -insaturés ? Parce que l'on peut obtenir des acides aminés non naturels par oxydation et hydrolyse de ces derniers. Les composés carbonylés γ , δ -insaturés sont obtenus par un réarrangement de Claisen [3,3], de composés type β -allyloxyénamides. Ces derniers ont pu être synthétisés dans le cadre de travaux préliminaires dans notre laboratoire, par couplage cuivré entre des alcools allyliques et des β -iodoénamides. En outre, les β -iodoénamides ont été synthétisés grâce à une méthodologie de couplage cuivré, entre un amide et du (*E*)-diiodoéthène. Cette méthodologie a été développée et optimisée dans notre laboratoire, et cela dans le cadre d'une étude précédant celle-ci.

Nous avons optimisé la synthèse des β -allyloxyénamides, et ainsi nous avons pu décrire une méthode générale permettant l'obtention de ces derniers, avec des rendements allant de bons à excellents.

Nous avons également développé une méthodologie permettant la synthèse de composés carbonylés γ , δ -insaturés, en effectuant un réarrangement de Claisen [3,3] des β -allyloxyénamides. Nous avons montré via cette étude, que l'on pouvait obtenir de manière diastéréosélective, des composés carbonylés γ , δ -insaturés, avec de bons rendements, et cela notamment par l'emploi des micro-ondes.

Ce travail a permis de confirmer la viabilité globale de la stratégie de synthèse conçue pour préparer de façon diastéréosélective des composés très prisés par l'industrie pharmaceutique, tels que les acides aminés.

Mots-clés : acides aminés, couplage, cuivre, réarrangement de Claisen, micro-ondes

CHAPITRE I

INTRODUCTION

1.1 Généralités

La synthèse asymétrique représente actuellement un thème majeur en chimie organique. Comme les substances synthétiques biologiquement actives doivent être préparées dans une seule forme optique, les méthodes de synthèse stéréosélective sont des outils indispensables pour préparer des composés présentant une géométrie spatiale bien précise. Les acides aminés représentent les unités de base des peptides et des protéines. Bien que les peptides synthétiques soient de plus en plus utilisés comme agents thérapeutiques, leur utilisation comme médicaments est limitée par différents facteurs inhérents à leur nature protéinique, soit leur dégradation rapide par les protéases présentes dans l'organisme, leur inactivité lorsqu'administrés par voie orale et leur excrétion rapide par les reins. Face à ces limites, les acides aminés non naturels utilisés comme composantes des peptides synthétiques représentent une voie d'avenir pour développer et optimiser de nouveaux médicaments¹.

La synthèse d'acides aminés non naturels est l'un des enjeux de la synthèse actuelle. Ces composés présentent de multiples intérêts, tant en synthèse organique qu'en chimie bio-organique. Comme méthode de synthèse des acides α -aminés, nous pouvons citer la synthèse de Strecker^{2, 3}. Rapportée pour la première fois en 1850, la synthèse de Strecker est la plus vieille synthèse connue d'acides aminés. Elle consiste en la condensation d'une amine **2** sur un aldéhyde ou une cétone **1** suivie par une hydrocyanation de l'imine **3** formée puis d'une hydrolyse du groupement cyano de **4** (figure 1.1). L'intérêt pour l'industrie pharmaceutique d'obtenir des acides aminés énantiopurs, et en particulier les acides aminés α,α -dialkylés, pour la fabrication de médicaments a poussé les chercheurs à développer une version

catalytique asymétrique de cette synthèse. La deuxième étape de la synthèse, soit l'addition d'acide cyanhydrique sur l'imine **3**, est celle visée par le développement de la catalyse asymétrique. En effet, en introduisant un catalyseur chiral pouvant se lier à l'azote de l'imine de façon réversible, il est alors possible de créer des états de transition diastéréomériques. Les faces de l'imine, devenues diastéréotopiques, peuvent alors être différenciées par le nucléophile.

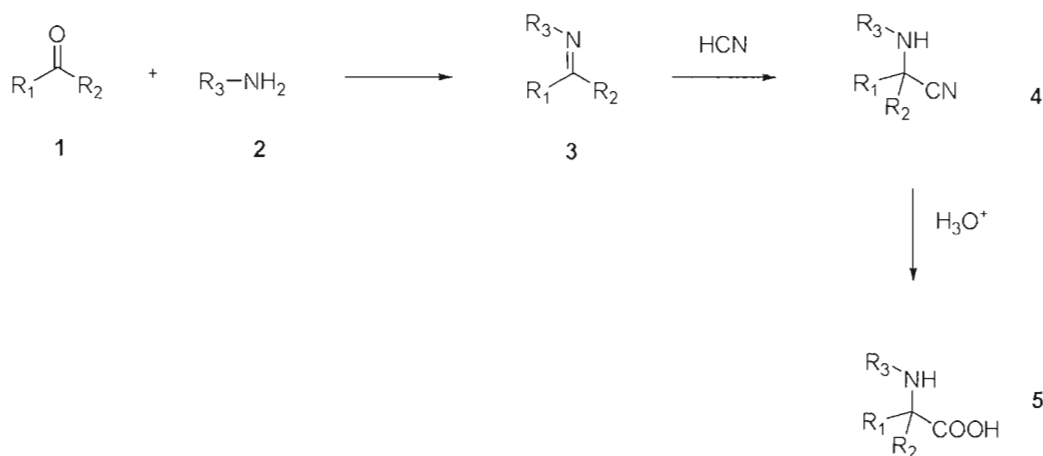
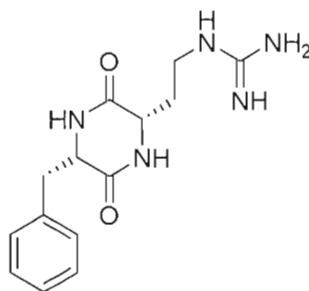


Figure 1.1. Synthèse d'acides α -aminés par la méthode de Strecker

La première synthèse catalytique asymétrique d'acides aminés par la méthode de Strecker a été rapportée par le groupe de Lipton en 1996. Utilisant un catalyseur⁴ organique, une dicétopipérazine **6** (figure 1.2), pour effectuer l'hydrocyanation d'imines, cette méthode permet la formation d'aminonitriles chiraux avec des rendements de 80% à 97% et des excès énantiomériques (e.e.) de 80% à >99%. Toutefois, la réaction est limitée à l'addition sur des aldimines substituées avec un groupement aryle ($\text{R}_1 = \text{Ar}$, $\text{R}_2 = \text{H}$, figure 1) menant à la formation d'un centre tertiaire aminé. Plusieurs méthodes efficaces et stéréosélectives de cyanation d'aldimines ont été développées au cours des dernières années^{4, 5}. Étant donné que les faces énantiotopiques des cétimines sont beaucoup plus difficiles à différencier que celles des aldimines, la cyanation de cétimines connaît encore aujourd'hui un succès très limité.



6

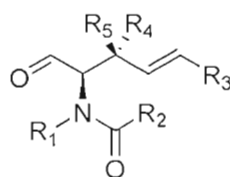
Figure 1.2. Catalyseur de Lipton pour la cyanation énantiosélective de cétimines

Le présent travail se rapporte au développement de méthodes de synthèse diastéréosélective en vue de préparer des composés carbonylés γ , δ -insaturés **7**, précurseurs d'acides aminés non naturels. (Figure 1.3)

R_1 et R_2 = Alkyle

R_3 = Alkyle, H

R_4 et R_5 = Alkyle, H



7

Figure 1.3. Structure de composés carbonylés γ , δ -insaturés **7**

Notre stratégie de synthèse des précurseurs carbonylés γ , δ -insaturés **7**, est basée sur l'étude du réarrangement de Claisen [3,3] des composés type β -allyloxyénamides **8**. En effet, ces derniers peuvent se réarranger et fournir les composés **7**, précurseurs d'acides aminés non-naturels. Ultimement, l'oxydation et l'hydrolyse des composés **7** devraient permettre d'obtenir les acides aminés **9**. (Schéma 1.1)

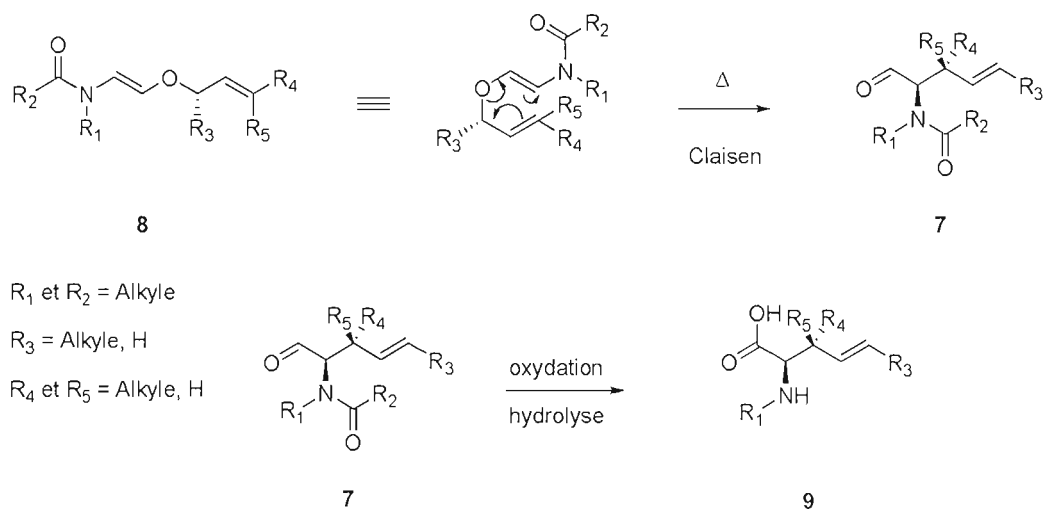


Schéma 1.1. Le réarrangement de Claisen des β -allyloxyénamides

Le réarrangement de Claisen de β -allyloxyénamides **8** conduit à la formation du composé carbonylé γ , δ -insaturé **7** décrit plus haut, dans lequel nous venons de créer deux carbones asymétriques. Cette transformation possède généralement une haute stéréosélectivité, étant donné l'état de transition très ordonné de cette réaction péricyclique⁶. En plus, la présence de la double liaison en position gamma de l'acide aminé **9** permet de fonctionnaliser davantage sa structure.

Nous verrons aussi plus loin, dans le chapitre IV, que la nature du groupement R_3 ainsi que la configuration des doubles liaisons allylique et vinylique des composés β -allyloxyénamides **8** permettent d'obtenir une diastéréosélection lors du réarrangement de ces derniers.

1.2 Synthèse des β -allyloxyénamides

Des β -allyloxyénamides ont déjà été synthétisés dans le laboratoire du Professeur Benoît Daoust⁷ (schéma 1.2). Cette méthodologie est basée sur des réactions de type couplage cuivré entre des β -iodoénamides **10** et des alcools allyliques **11**. Le groupe de Daoust a été en mesure de synthétiser des molécules type β -allyloxyénamides **12** dans le cadre d'une étude préliminaire. Nous allons donc nous baser sur cette méthodologie pour réaliser la synthèse des β -allyloxyénamides afin de pouvoir réaliser l'étude du réarrangement de Claisen de ces derniers.

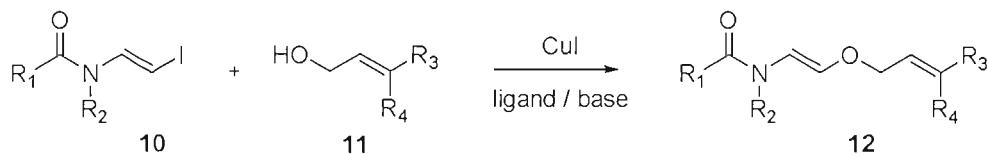


Schéma 1.2. Synthèse de β -allyloxyénamides **12** par couplage cuivré

Toutefois cette méthodologie n'a pas été optimisée, et certains rendements étaient à améliorer. Nous avons donc envisagé au préalable, une optimisation des conditions réactionnelles de la synthèse des β -allyloxyénamides **12** afin d'être en mesure de généraliser cette méthodologie, notamment par l'emploi d'une grande variété d'alcools allyliques.

Notons encore que les β -iodoénamides **10**, précurseurs de β -allyloxyénamides **12**, ont été synthétisés par la même technique de couplage cuivré¹⁰. Cette méthode a été développée dans le laboratoire du Professeur Benoît Daoust. Celle-ci consiste à coupler des amides **13** avec du (*E*)-diiodoéthène **14**⁸, permettant ainsi d'obtenir de manière stéréosélective des β -iodoénamides **10**. (Schéma 1.3)



Schéma 1.3. Obtention des β -iodoénamides **10** par couplage cuivré

1.3 Synthèse de composés carbonylés γ , δ -insaturés via un réarrangement de Claisen

Les composés carbonylés γ , δ -insaturés constituent des groupes fonctionnels important présents dans plusieurs produits naturels possédant des activités biologiques diverses⁹. Quelques méthodes de préparation de composés carbonylés γ , δ -insaturés obtenues par des réactions type réarrangement [3,3] sont rapportés dans la littérature⁶. Cependant, à notre connaissance il n'existe aucun exemple de réarrangement de Claisen [3,3] sur des composés type β -allyloxyénamides. Nous verrons ces méthodologies plus en détails dans le chapitre IV.

Nous avons envisagé plusieurs conditions expérimentales différentes pour préparer ces composés carbonylés γ , δ -insaturés. La première a été d'effectuer le réarrangement des β -allyloxyénamides dans différents solvants et à reflux. Cette voie a déjà été explorée dans le laboratoire du Professeur Daoust par la réalisation d'un essai préliminaire dans du toluène à reflux pendant 24 heures⁷. Celui-ci a permis d'obtenir un composé carbonylé γ , δ -insaturé, cependant une mauvaise diastéréosélectivité fut observée. Nous avons voulu poursuivre dans cette voie en utilisant d'autres solvants, pour déterminer si le solvant ou les conditions opératoires auraient un effet sur la diastéréosélectivité observée (voir chap. IV, section 4.2).

Une autre approche s'est basée sur l'emploi d'acides de Lewis pour effectuer le réarrangement. Nous savons que les acides de Lewis sont utilisés pour catalyser les réarrangements de Claisen afin d'abaisser la température des réactions et de les accélérer. Nous avons employé différents acides de Lewis et cela dans plusieurs conditions, afin de déterminer le(s)quel(s) de ces acides de Lewis permet d'effectuer le réarrangement de Claisen des β -allyloxyénamides de la manière la plus efficace (voir chap. IV, section 4.3).

Finalement, la dernière voie envisagée a été l'emploi des micro-ondes¹¹. En effet cette méthodologie peut permettre de réaliser le réarrangement de Claisen sans emploi de catalyseur ou de solvants et, offre le précieux avantage d'être beaucoup plus rapide en terme de temps de réaction que les autres méthodes de chauffage conventionnel (voir chap. IV, section 4.4).

Le présent travail présente d'abord certaines généralités quant aux couplages catalysés par le cuivre (chapitre II). Nous aborderons ensuite la synthèse des β -iodoénamides ainsi que des β -allyloxyénamides par couplage cuivré (chapitre III). Une optimisation des conditions réactionnelles a été réalisée dans le but d'améliorer les rendements et, d'autre part tenter de généraliser cette méthodologie, notamment par l'emploi d'une grande variété d'alcools allyliques. Pour cela nous disposons de travaux préliminaires effectués dans le laboratoire du Professeur Daoust.

Le présent travail comporte également l'étude du réarrangement de Claisen [3,3] des β -allyloxyénamides (chapitre IV). Les différentes voies envisagées pour mener cette étude ont été choisies en raison de i) la haute stéréosélectivité de ces réactions et ii) leurs

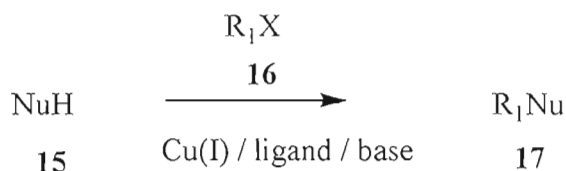
caractéristiques compatibles avec les concepts de chimie verte, permettant ainsi de diminuer tout effet environnemental néfaste.

CHAPITRE II

GÉNÉRALITÉS CONCERNANT LES COUPLAGES CATALYSÉS PAR LE CUIVRE

2.1 Introduction

Comme nous l'avons énoncé dans le chapitre I, nous avons envisagé la préparation de β -iodoénamides et de β -allyloxyénamides, en utilisant une réaction de couplage cuivré. Une réaction de couplage est un nom générique pour une catégorie de réactions, en chimie organométallique, dans laquelle deux fragments moléculaires sont couplés avec l'aide d'un catalyseur contenant un atome métallique. Les réactions de couplage sont classées en deux types principaux : les homocouplages et les couplages croisés. Ces derniers concernent deux fragments moléculaires différents, contrairement aux réactions d'homocouplage dont les deux fragments réagissant sont identiques. Dans les dernières années, l'efficacité de ces réactions a été significativement améliorée par l'utilisation de ligands capables de complexer l'atome métallique du catalyseur¹². La cause de cette amélioration est attribuée à la solubilité accrue du catalyseur dans des solvants organiques dans lesquelles les réactions sont effectuées¹³. Cependant, les différentes caractéristiques structurales des ligands, via des effets stériques et stéréoelectroniques, peuvent influencer de manière négative ou positive l'efficacité catalytique du complexe^{14b}. Il existe de nombreux types de réactions de couplage dans le domaine la chimie organométallique^{14a}. Particulièrement, notre travail se focalise dans l'étude de la substitution nucléophile par un hétéroatome, catalysée par le cuivre, des halogènes liés à un atome de carbone sp^2 (schéma 2.1)¹⁵.



$\text{R}_1 = \text{Aryl, Vinyl}$

$\text{X} = \text{Br, I}$

$\text{NuH} = \text{Alcools, Thiols ou amides}$

Schéma 2.1. Substitution nucléophile, catalysé par le cuivre, des halogènes liés à un atome de carbone sp^2

Un exemple bien connu de ce type de couplage est la réaction d'Ullmann¹⁶. La réaction d'Ullmann est un exemple d'homocouplage, il s'agit d'une réaction catalysée par du cuivre métallique et de deux molécules d'un halogénure d'aryle afin de former un biaryle. La réaction d'Ullmann nécessite parfois de très hautes températures, et peut être parfois remplacée en chimie de synthèse par des réactions catalysée par du palladium. Cependant, la réaction d'Ullmann n'implique pas d'hétéroatome comme nucléophile, et ne comporte pas de déprotonation lors du mécanisme de couplage. Dans le cas de la préparation des composés β -iodoénamides et β -allyloxyénamides, une base est nécessaire afin d'arracher un proton du nucléophile de départ. Une schématisation du mécanisme accepté, pour ce genre de réaction est représentée dans le schéma 2.2¹⁷. La réaction débute d'abord par l'arrachement du proton acide du nucléophile de départ **15**. Pour ce faire, plusieurs bases peuvent être utilisées mais l'utilisation du Cs_2CO_3 est la plus répandue en raison de son efficacité et de sa compatibilité avec les groupements fonctionnels labiles en milieu alcalin, contrairement à d'autres bases plus réactives, comme le t-BuOK ^{14c}. Après sa déprotonation, le nucléophile **18** échange le césium par le cuivre. Ensuite, l'halogénure **20** effectue une addition oxydante sur l'adduit **19**. Le dérivé résultant **21** subira une élimination réductrice qui conduit à la formation du produit **22** et à la régénération du catalyseur (CuI).

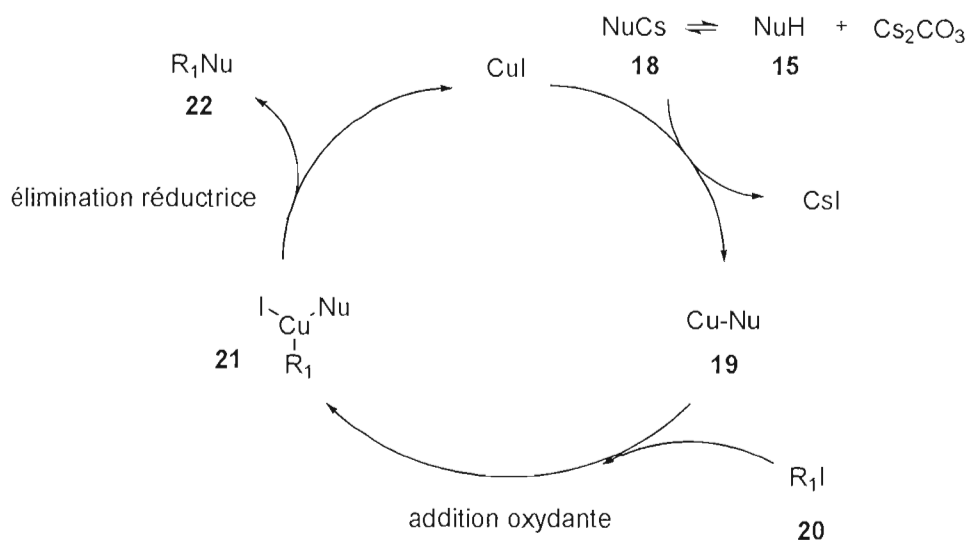


Schéma 2.2. Mécanisme de la substitution nucléophile, catalysé par le cuivre, des atomes liés à un atome de carbone sp^2

De nombreuses techniques de couplage se basent sur des catalyseurs comportant le palladium comme atome métallique^{14a}. Cependant, nous avons opté pour le couplage cuivré parce que les composés à base de cuivre sont significativement moins coûteux et moins toxique également, comparés avec ceux contenant le palladium. Ce facteur peut être particulièrement avantageux en vue d'une application industrielle ultérieure. Toutes les méthodes de couplage cuivré rapportées dans la littérature, impliquent des couplages avec un mono-iodure vinylique.

Un exemple de couplage cuivré intermoléculaire entre un amide **23** et un mono-iodure vinylique **24** est rapporté par L. Jiang et coll.¹⁸ (Schéma 2.3). Les rendements obtenus vont de 67 à 95%, le ligand retenu comme le plus efficace est le DMEDA. L'avantage de cette méthodologie est que l'on peut employer soit un bromure, soit un iodure.

Dans les dernières années, la méthodologie la plus répandue pour réaliser ce genre de couplage consiste à effectuer la réaction dans un tube fermé immergé dans un bain d'huile à la température de travail désirée en utilisant une atmosphère gazeuse inerte d'azote ou d'argon²¹. Néanmoins, quelques publications récentes rapportent certains couplages capables d'être effectués sous une atmosphère d'air^{21a}. Le temps de réaction des couplages cuivrés nécessaire pour achever la conversion totale du produit de départ en utilisant un chauffage conventionnel est de l'ordre de 12 à 24h, et dans certains cas de 48h^{21a, 22}. En revanche, quelques techniques développées avec l'aide d'un four à micro-ondes, démontrent que le temps de réaction peut être notablement réduit en utilisant cette technique de chauffage. Étant donné que notre laboratoire n'est pas équipé d'un four à micro-ondes de synthèses, nous avons établi comme temps de réaction raisonnable, la limite de 24h. Au delà de cette valeur, nous pensons que l'applicabilité de cette technique, par exemple, dans le domaine industriel, devient moins intéressante du point de vue opératoire et aussi économique. À la vue de ces observations, nous avons décidé d'effectuer nos réactions de couplage cuivré en travaillant sous atmosphère d'azote en tube fermé, pendant 24h. Nous avons choisi également la valeur de 55°C comme température de travail. En effet, une étude sur les réactions de couplage cuivré dans le laboratoire Daoust a montré que cette température est optimale pour le cas des couplages entre les amides et le (*E*)-diiodoéthène, ainsi que pour le couplage des β -iodoénamides et des alcools allyliques.

CHAPITRE III

SYNTHÈSE DES β -ALLYLOXYÉNAMIDES ET OPTIMISATION

3.1 Préparation des β -iodoénamides

3.1.1 Introduction

Tel que nous l'avons mentionné au chapitre I, la préparation des β -allyloxyénamides, nécessite la synthèse de β -iodoénamides¹⁰. Ces derniers ont été synthétisés par une méthodologie de couplage cuivré développé dans le laboratoire du Pr Benoit Daoust en 2007. Cette méthodologie permet de coupler un amide avec du (*E*)-diiodoéthène **14**⁸. Celui-ci est préparé en effectuant un bullage d'acétylène dans une solution de diiode, le rendement est de l'ordre de 50%. Cette technique permet de synthétiser le (*E*)-diiodoéthène **14** libre de l'isomère (*Z*). Le laboratoire du Pr Benoit Daoust a été en mesure de synthétiser les β -iodoénamides **30**, **31**, **32**, **33** avec des rendements allant de 61 à 94%. Cette méthodologie présente l'avantage de ne pas avoir de double substitution d'halogène. D'autre part la liaison vinylique des β -iodoénamides formés conserve la stéréochimie (*E*) du diiodoéthène. Nous avons reproduit les mêmes conditions réactionnelles et synthétisé à plusieurs reprises les β -iodoénamides **30**, **31**, **32**, **33** et nous avons obtenu des rendements constants, du même ordre de grandeur que ceux qui sont décrits dans la méthodologie de couplage développée dans le laboratoire du Pr Daoust, les rendements allant de 55 à 96% (tableau 3.1). Le mécanisme de la réaction de couplage des amides et du (*E*)-diiodoéthène **14** est apparenté à celui qui est décrit au schéma 2.2. En effet, la réaction débute par un arrachement du proton acide de l'amide **13** qui est le nucléophile. Après déprotonation, l'amide **13** échange le césium par

le cuivre pour former **13b**. Ensuite, le (*E*)-diiodoéthène **14** effectue une addition oxydante sur l'adduit **13b**. Le dérivé résultant **10a** subira une élimination réductrice qui conduit à la formation du produit **10** et à la régénération du catalyseur CuI. (Schéma 3.1)

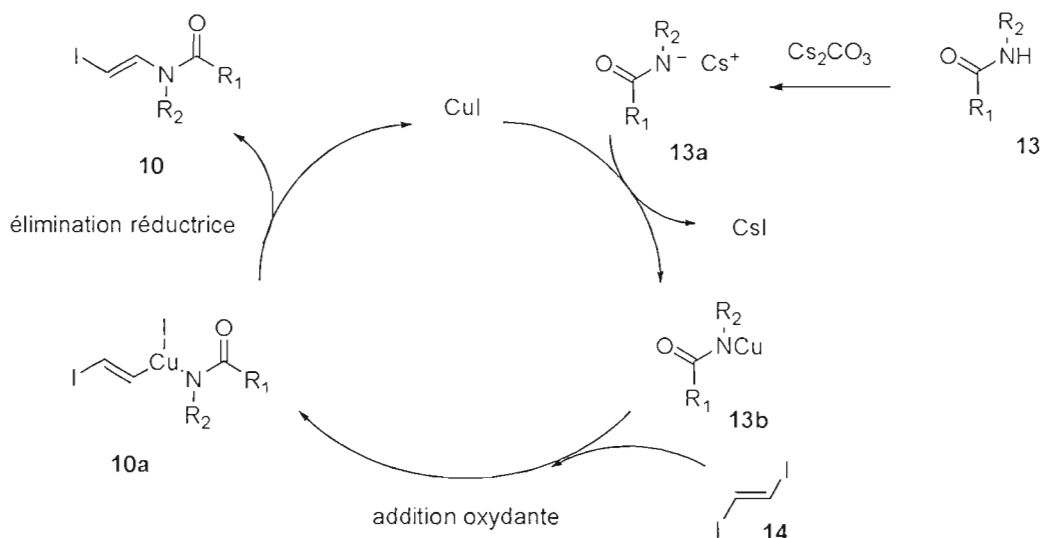
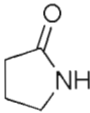
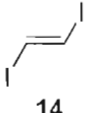
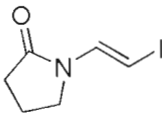
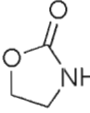
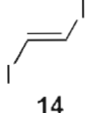
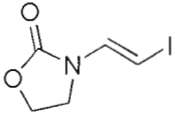
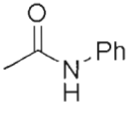
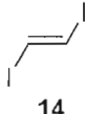
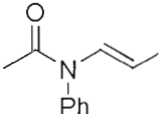
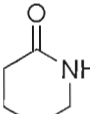
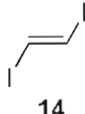
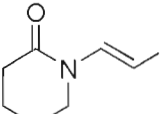


Schéma 3.1. Cycle catalytique proposé pour l'obtention de β-iodoénamides **10**

Lors de l'étape subséquente, celle de la préparation des β-allyloxyénamides, nous avons choisi d'employer les β-iodoénamides **30** et **31**, pour réaliser l'étude d'optimisation de la synthèse des β-allyloxyénamides (section 3.2). Les β-iodoénamides **30** et **31** ont été choisis en raison de leur facilité d'isolation et de purification.

Tableau 3.1
Couplage cuivré entre les amides, lactames et le (*E*)-diiodoéthène **14**^{a,b,c}

Entrée	Amide	(<i>E</i>)-diiodoéthène	Produit de couplage	Rend. %
1	 34	 14	 30	70 < R < 75
2	 35	 14	 31	90 < R < 96
3	 36	 14	 32	88 < R < 91
4	 37	 14	 33	55 < R < 62

^aToutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote, à 55°C, durant 24h, en utilisant 1.4 éq. de **14**

^bConc. des amides, lactames : 0,8 mol / L

^cAdditifs utilisés : 2 éq. Cs₂CO₃, 13% molaire de CuI, 20% molaire de DMEDA

3.1.2 Conditions réactionnelles pour le couplage des β -iodoénamides et des alcools allyliques

Comme nous l'avons indiqué au chapitre I, notre stratégie de synthèse des β -allyloxyénamides **39**, était d'effectuer une réaction de couplage cuivré (schéma 3.2). Ceux-ci sont formés à partir des β -iodoénamides **30** et **31** et des alcools allyliques **38**.

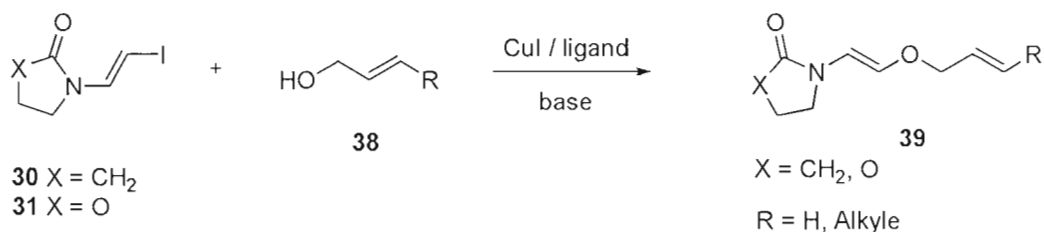


Schéma 3.2. Synthèses des β -allyloxyénamides catalysés par le cuivre

En 2007, dans le laboratoire du Professeur Daoust⁷, des travaux préliminaires ont été réalisés sur la synthèse de β -allyloxyénamides par couplage cuivré. Cette étude s'est basée sur les travaux du groupe de Buchwald^{21a}. En effet celui-ci a rapporté une méthodologie particulièrement intéressante comportant le couplage cuivré entre les alcools **40** et les halovinyléthers **41** qui conduit à la préparation de vinyléthers (R₁ = alkyle) ou vinyléthers allyliques **42** (R₁ = allyle) (schéma 3.3). Parmi les différents ligands essayés, la 3, 4, 7, 8-tetraméthyl-1,10-phénantroline **43** semble la plus efficace. Les rendements obtenus sont de l'ordre de 55 à 77%.

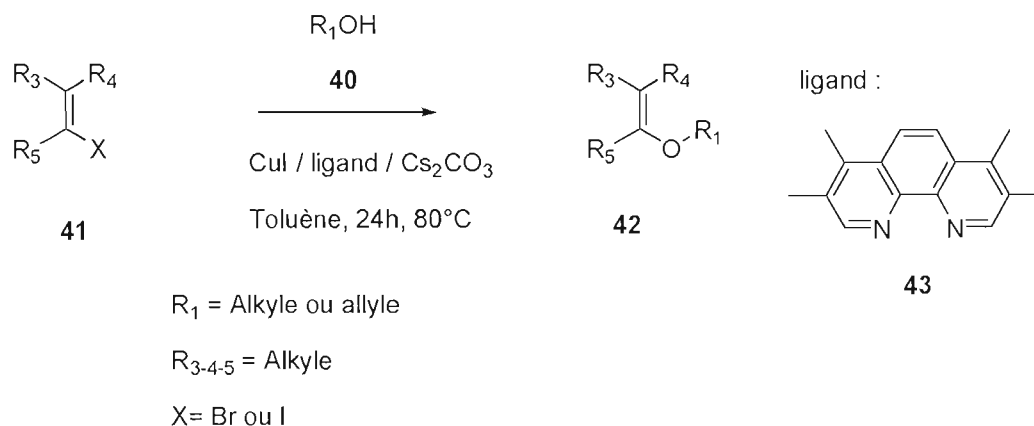


Schéma 3.3. Couplage cuivré entre les alcools **40** et les halovinyléthers **41**

Le groupe de recherche du Professeur Daoust⁷ a d'abord reproduit ces mêmes conditions réactionnelles en utilisant comme substrats la β -iodoénamide **31** avec l'alcool allylique **44**. Le rendement obtenu était inférieur à 1% du produit de couplage **45**. Néanmoins le produit de couplage **45** a été caractérisé et, ils ont observé que le stéréoisomère (*E*) **45** conserve la configuration (*E*) du β -iodoénamide de départ **31** (schéma 3.4).

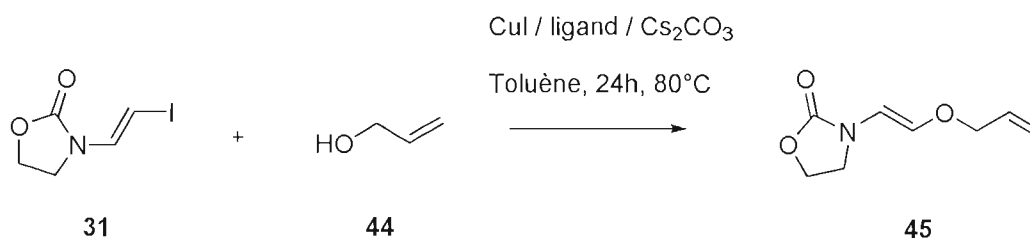


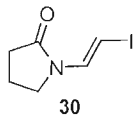
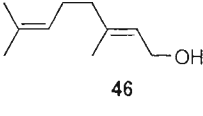
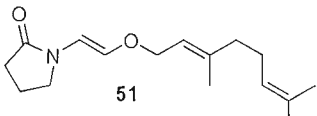
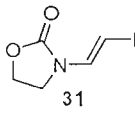
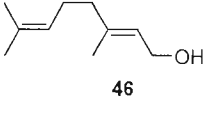
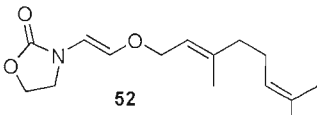
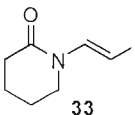
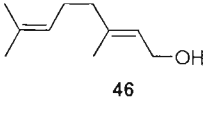
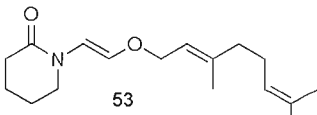
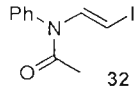
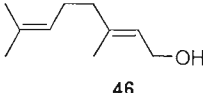
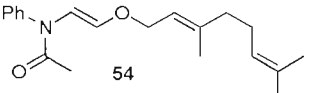
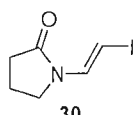
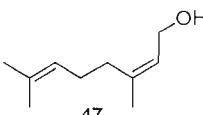
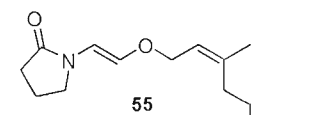
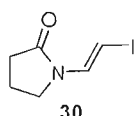
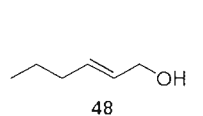
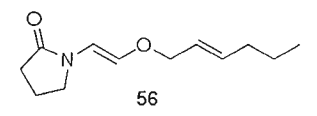
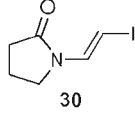
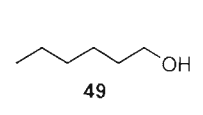
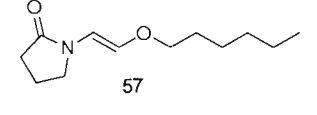
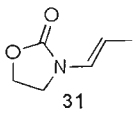
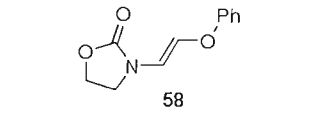
Schéma 3.4. Couplage cuivré entre l'alcool allylique **44** et la β -iodoénamide **31**

Les rendements obtenus, peu encourageants, ont amené le groupe de recherche du Professeur Daoust, à optimiser la synthèse du composé **45**. Cette optimisation a consisté à tester l'emploi de différents ligands, bases, solvants. Egalement, une optimisation de la température de travail a été réalisée.

De ces premiers travaux sur la synthèse des β -allyloxyénamides, le laboratoire du Pr Daoust a été en mesure de synthétiser sept molécules de type β -allyloxyénamides, soit les composés

51, 52, 53, 54, 55, 56, 57 avec des rendements allant de 44 à 84%. Notons que la molécule **58** (entrée 8, tableau 3.2) comportant un aromatique, n'a pas été obtenue (rendement de 0%). Les résultats de ces synthèses sont compilés dans le tableau 3.2. Ces résultats ont montré que le DMEDA utilisé comme ligand pour ce type de couplage est efficace, de même que le THF comme solvant de réaction. La température à laquelle la réaction a été effectuée, est de 55°C.

Tableau 3.2
Couplage croisé entre les alcools allyliques et des β -iodoénamides

Entrée	β -iodoénamide	Alcool allylique	β -allyloxyénamide	Résultat
1	 30	 46	 51	Rend ^b 84%
2	 31	 46	 52	Rend ^b 53%
3	 33	 46	 53	Rend ^c 51%
4	 32	 46	 54	Acétate de géraniol majoritaire
5	 30	 47	 55	Rend ^b 44%
6	 30	 48	 56	Rend ^b 49%
7	 30	 49	 57	Rend ^b 82%
8	 31	PhOH 50	 58	Pas de réaction

^a Conditions réactionnelles : 0,15 éq. de CuI, 3 éq. de Cs₂CO₃, 0,4 éq. de DMEDA, 2,5 éq d'alcool dans le THF (0,9 mL / mmol de β -iodoénamide) , 24h à 55°C, sous atmosphère de N₂ ^b Rendement en produit isolé ^c Le produit 53 n'a pas été isolé pur à cause de sa surprenante instabilité. Le rendement a été déterminé par RMN ¹H à partir du produit brut de réaction

3.2 Optimisation de la synthèse de la β -allyloxyénamide **56**

Avant d'entreprendre l'optimisation des conditions réactionnelles de la synthèse des β -allyloxyénamides et, à la lumière des résultats obtenus, nous nous sommes tout d'abord interrogé sur la cause des rendements (tableau 3.2) significativement inférieurs obtenus avec le (*E*)-hex-2-èn-1-ol **48** (un alcène disubstitué), comparativement à celui obtenu en utilisant l'alcool saturé **49**. Un questionnement similaire a également été porté sur le rendement inférieur dans le cas du nérol **47** (44%) (entrée 5, tableau 3.2), et ce comparativement au géraniol **46** (84%) (entrée 1, tableau 3.2) qui sont des stéréoisomères *Z* et *E* respectivement. Nous avons donc émis l'hypothèse que les configurations spatiales du nérol **47** et du (*E*)-hex-2-èn-1-ol **48** favorisent la formation d'un complexe avec le cuivre, alors que le complexe avec le géraniol **46** et l'alcool saturé **49** est moins favorisé. La formation de tels complexes peut nuire à la catalyse de la réaction. Nous avons effectué une recherche dans la littérature sur le caractère ligand des alcools allyliques. Nous avons trouvé un certain nombre de travaux qui rapportent effectivement l'existence de complexes comportant la coordination du cuivre par l'alcool allylique. Par exemple, en 1948, Andrews et Kepner ont rapporté l'existence d'un complexe métallique formé entre le CuCl et l'alcool allylique²⁴. Également, le groupe d'Ogura²⁵ a constaté la formation irréversible d'un complexe formé entre l'alcool en question et le Cu (I). Ces travaux sont consistants avec l'énoncé postulé plus haut.

Nous avons choisi d'optimiser la réaction de couplage de la β -iodoénamide **30** avec le (*E*)-hex-2-èn-1-ol **48**. Pour ce faire, nous avons conservé les mêmes réactifs. Nous avons fait varier dans un premier temps, la quantité des réactifs suivants : ligand (DMEDA), base (Cs₂CO₃), solvant (THF). Cette stratégie d'optimisation a été envisagée, car dans l'hypothèse d'une complexation du cuivre avec les alcools allyliques énoncé plus haut, la variation de la quantité de ligand DMEDA pourrait permettre d'avoir un complexe parfait, c'est-à-dire que le cuivre soit entièrement complexé au ligand, et éviter ainsi que le cuivre sous sa forme libre participe à la complexation des alcools allyliques.

Les résultats des essais effectués qui ont visés à faire varier la quantité de ligand DMEDA sont rapportés dans le tableau 3.3. Évidemment, lors de cette optimisation, seule la quantité de DMEDA a varié, les autres variables (température, solvant, base, cuivre, alcool allylique), sont restées fixes. Nous observons tout d'abord que la quantité de ligand joue un rôle

important dans la réaction, les rendements allant de 37 à 66%. Nous avons également observé un changement de couleur du milieu réactionnel à mesure que l'on a varié la quantité de ligand. Cela passe typiquement, par du brun pour 0,3 équivalents de ligand (entrée 1, tableau 3.3), au bleu pour 0,6 équivalents de ligand (entrée 3, tableau 3.3), et enfin au vert pour 0,8 équivalents de ligand (entrée 4, tableau 3.3). Nous avons émis l'hypothèse que ces changements de couleurs sont caractéristiques du degré d'oxydation du complexe cuivre-ligand formé. En effet, celui-ci peut être bleu sous sa forme oxydé au degré (+II), et vert sous sa forme oxydé au degré (+I). Nous savons que le cuivre se complexe au nombre d'oxydation +I et +II, et très rarement à des degrés supérieurs. Nous avons voulu chercher dans la littérature des travaux sur la chimie de coordination du cuivre qui permettraient de supporter notre hypothèse. Nous avons trouvé un ouvrage qui s'intitule «Advanced Inorganic Chemistry²⁶», dans lequel il est expliqué que la chimie de coordination du cuivre(I) est directement liée à sa configuration électronique d^{10} produisant une répartition symétrique de la charge électronique. Cette situation favorise une disposition tétraédrique autour du centre métallique de sorte à localiser les ligands le plus loin les uns des autres et ainsi minimiser la répulsion électrostatique. Des dérivés cuivreux di- et tri-valents possédant une géométrie de coordination linéaire et plan trigonal, respectivement, sont aussi connus. Si le cuivre(I) préfère très largement être entouré par quatre ligands adoptant une géométrie tétraédrique, le cuivre (II) adopte typiquement une géométrie de coordination plan carrée, parfois trigonal plan ou plan carrée avec deux ligands axiaux faiblement liés (octaédrique). La stabilité relative des complexes de cuivre (I) et de cuivre (II) en solution dépend très fortement des ligands présents et peut varier considérablement suivant le solvant. Nous avons alors tenté de relier ces théories, par rapport aux observations faites sur les changements de couleurs du milieu réactionnel.

Lors de l'emploi de 0,3 éq. de ligand DMEDA, (entrée 1, tableau 3.3), nous observons une couleur brune du milieu réactionnel, la quantité de CuI dans ce cas est supérieur à celle du ligand qui est de 0,5 éq. Notre hypothèse est que l'espèce CuI de couleur brune prédomine dans le milieu réactionnel, et que l'on a par conséquent peu de complexation.

Lors de l'emploi d'une quantité équimolaire de CuI et de ligand DMEDA (0,5éq.) (entrée 2, tableau 3.3), nous observons une couleur bleue du milieu réactionnel. Nous avons émis l'hypothèse que cette couleur bleue est due à un complexe de cuivre II.

Lors de l'emploi de 0,8 éq. de ligand DMEDA, (entrée 4, tableau 3.3), nous observons un rendement légèrement supérieur, et également un changement de couleur du milieu réactionnel. Nous avons émis l'hypothèse au départ, que le changement de couleur observé était attribuable au changement du degré d'oxydation, car on passe typiquement du cuivre II (bleu), au cuivre I (vert). Cependant, l'hypothèse que le nombre d'oxydation du cuivre change n'explique pas la hausse du rendement avec la formation d'un complexe de cuivre vert. Nous avons alors formulé une autre hypothèse, concordant toujours avec les théories énoncées plus haut. Nous avons fait l'hypothèse que les changements de couleur des complexes peuvent être attribués à des changements de structure. Notre explication quant au changement de couleur observé, est que dans le cas d'une quantité équimolaire de cuivre et de ligand, les ligands adoptent une géométrie «plan carré» autour du métal de façon à minimiser les répulsions électrostatiques (figure 3.1). Cependant, le cœur du métal n'est pas protégé, il y a en effet très peu d'encombrements autour du cuivre. Par conséquent un cinquième site de coordination est créé et une attaque nucléophile notamment par le solvant de la réaction est possible. Cela a pour effet de produire une oxydation du cuivre, expliquant la couleur bleue observée.

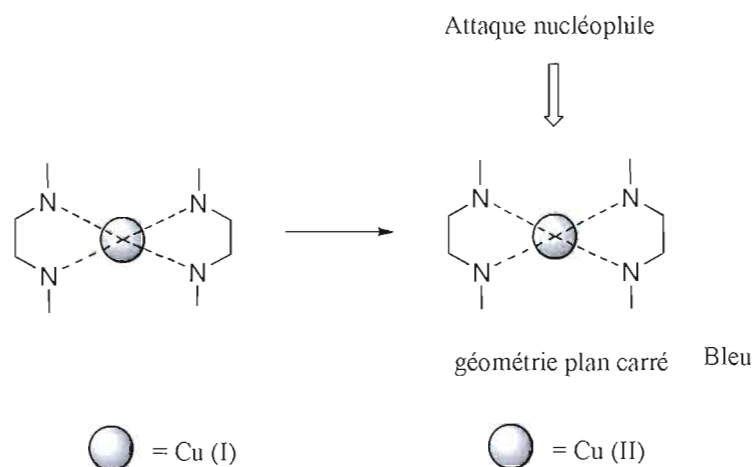


Figure 3.1. Changement de géométrie induit par l'oxydation du cuivre d'un complexe de cuivre I – DMEDA

La couleur verte du milieu réactionnel, qui est observé pour 1 éq. de ligand DMEDA, pourrait être un complexe de cuivre II de structure octaédrique (figure 3.2). Selon la théorie du champ cristallin, on explique la couleur des complexes des éléments de transition, par une transition électronique de type d-d au cours de laquelle un électron passe du niveau t_{2g} au niveau e_g pour une géométrie octaédrique. Le fait d'avoir employé plus de ligand a certainement permis d'obtenir une coordination du ligand sur les axes, les complexes de cuivre II peuvent adopter cette géométrie. Notons que c'est le complexe de cuivre II octaédrique, de couleur verte qui a permis d'obtenir les meilleurs rendements.

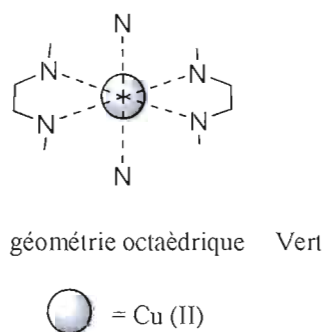


Figure 3.2. Complexe de cuivre II – DMEDA octaédrique

Tableau 3.3
Effet de la variation de la quantité de ligand sur le rendement réactionnel

3 éq. Cs₂CO₃
2,5 éq. de **48**
THF (0,9 mL / mmol de **30**)
0,5 éq. CuI
DMEDA
24 h / N₂

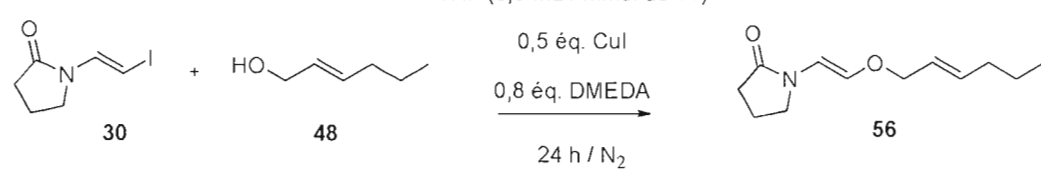
Entrée	DMEDA Nombres d'éq.	Temp. (°C)	Rend (%) de 56	Couleur du milieu réactionnel
1	0,3	55	37	Brun
2	0,5	55	63	Bleu
3	0,6	55	57	Bleu
4	0,8	55	68	Vert
5	1	55	66	Vert

Suite à l'optimisation de la quantité de ligand, et après avoir déterminé les conditions optimales pour le catalyseur cuivre-DMEDA, nous avons étudié l'influence de la variation de la quantité de base Cs₂CO₃ sur le rendement de la synthèse de la β-allyloxyénamide **56**. Nous avons conservé la valeur optimale de 0,8 éq de DMEDA, qui fut déterminée auparavant. La température, le volume de solvant, la quantité de cuivre, ainsi que la quantité d'alcool allylique sont demeurées inchangées. Les résultats obtenus sont compilés au tableau 3.4. Nous avons remarqué que l'emploi de 4 équivalents de base permet d'accroître le rendement de la réaction, on est passé de 65% avec l'emploi de 3 équivalents (entrée 1, tableau 3.4) à un rendement à 77% (entrée 3, tableau 3.4). Nous nous sommes limités à l'emploi de 4 équivalents de base, car au-delà de cette valeur il n'y a pas eu de changement significatif du rendement (entrée 4, tableau 3.4). Egalement, nous n'avons pas observé de changement de couleur du milieu réactionnel, celui-ci est demeuré de couleur verte, ce qui nous indique que la variation de la quantité de base n'a pas affecté la stabilité du complexe cuivre-DMEDA. Nous expliquons donc la hausse du rendement réactionnel par le fait que nous avons eu plus

de déprotonation de l'alcool allylique avec 4 équivalents de base, et que par conséquent le rendement a été amélioré.

Tableau 3.4
Effet de la variation de la base (Cs_2CO_3) sur le rendement réactionnel

Cs_2CO_3
 2,5 éq. de **48**
 THF (0,9 mL / mmol de **30**)
 0,5 éq. CuI
 0,8 éq. DMEDA
 24 h / N_2



Entrée	Cs_2CO_3 Nombres d'éq.	Temp. (°C)	Rend (%) de 56	Couleur du milieu réactionnel
1	2,5	55	65	Vert
2	3,5	55	70	Vert
3	4,0	55	77	Vert
4	4,5	55	76	Vert

Les résultats obtenus plus haut sont très encourageants, mais néanmoins toutes les variables n'ont pas été optimisées, et le rendement de la synthèse de **56** peut encore être amélioré. Nous avons donc décidé de faire varier la quantité de solvant (THF), et donc d'observer l'influence de la concentration du milieu réactionnel sur le rendement. Les résultats sont compilés au tableau 3.5. Bien entendu, toutes les autres variables optimisées sont demeurées inchangées, à savoir la quantité de ligand (DMEDA), et la quantité de base (Cs_2CO_3), seule la quantité de solvant (THF) a varié. On observe que le fait de concentrer le milieu réactionnel permet une hausse très significative du rendement réactionnel, on passe de 75% de rendement avec l'emploi de 1 mL de THF (entrée 5, tableau 3.5), à 94% de rendement avec l'emploi de 0,5 mL de THF (entrée 1, tableau 3.5).

Tableau 3.5
Effet de la variation du volume de solvant (THF) sur le rendement réactionnel

4 éq. Cs₂CO₃

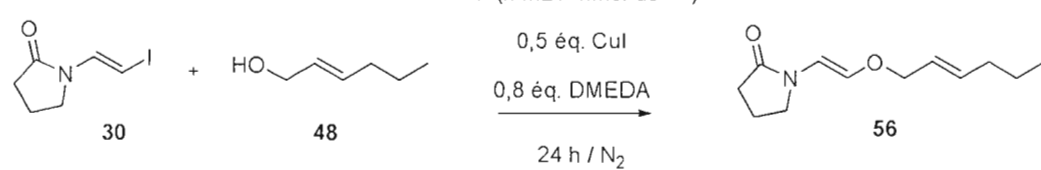
2,5 éq. de **48**

THF (x mL / mmol de **30**)

0,5 éq. CuI

0,8 éq. DMEDA

24 h / N₂

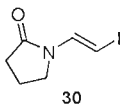

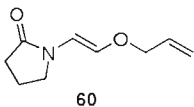
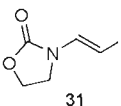

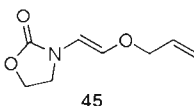
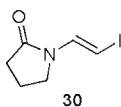
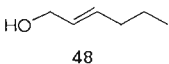
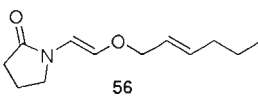
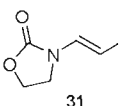
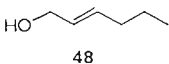
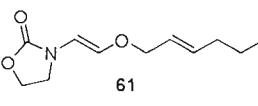
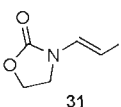
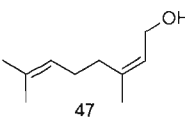
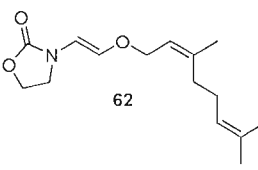
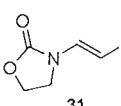
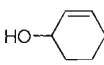
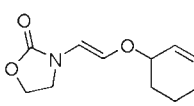
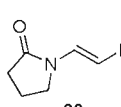
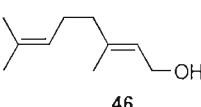
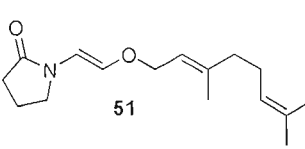
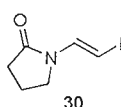
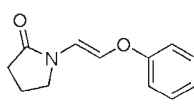


Entrée	V _{THF} mL	Temp. (°C)	Rend (%) de 56	Couleur du milieu réactionnel
1	0,5	55	94	Vert
2	0,6	55	90	Vert
3	0,8	55	80	Vert
4	0,9	55	77	Vert
5	1,0	55	75	Vert

La synthèse de la β -allyloxyénamide **56** étant optimisée, nous avons reproduit ces mêmes conditions réactionnelles pour la synthèse des β -allyloxyénamides **45**, **51**, **56**, **60**, **61**, **62**, **63**, **64** (tableau 3.6). Nous avons obtenu des rendements allant de 88 à 94% (entrée 1 à 7, tableau 3.6) pour l'emploi d'alcools allyliques non aromatiques. On remarque qu'après optimisation des conditions réactionnelles nous avons obtenu un rendement de 91% dans le cas du nérol (entrée 5, tableau 3.6), un rendement de 94% pour le (*E*)-hex-2-èn-1-ol (entrée 3, tableau 3.6), et un rendement de 90% pour l'alcool allylique (entrée 1, tableau 3.6). Rappelons-nous que lors de l'étude préliminaire de la synthèse des β -allyloxyénamides réalisés dans le laboratoire du Pr Daoust¹⁶, les rendements obtenus pour le cas des alcools allyliques que l'on vient de citer, étaient de 44% (nérol), 49% ((*E*)-hex-2-èn-1-ol), et de 28% (alcool allylique) respectivement. Ce travail d'optimisation a donc permis d'améliorer de manière significative la méthodologie de synthèses des β -allyloxyénamides et, également cela a permis de généraliser cette méthode à une grande variété de substrats allyliques. Cependant, les essais

que l'on a effectués avec le phénol (entrée 8, tableau 3.6), le rendement est à peine de 5%. Ce résultat s'explique par la diminution du caractère nucléophile de l'oxygène lorsque l'on passe des alcools aux phénols. Nous n'avons pas envisagé d'autres essais avec des phénols.

Tableau 3.6
Résultats de l'optimisation de la synthèse des β -allyloxyénamides

Entrée	β -iodoénamide	Alcool allylique	β -allyloxyénamide	Résultat
1	 30	 44	 60	Rend ^a 90%
2	 31	 44	 45	Rend ^a 90%
3	 30	 48	 56	Rend ^a 94%
4	 31	 48	 61	Rend ^a 88%
5	 31	 47	 62	Rend ^a 91%
6	 31	 59	 63	Rend ^a 89%
7	 30	 46	 51	Rend ^a 92%
8	 30	PhOH 50	 64	Rend ^a 5%

^aRendement en produit isolé

3.3 Conclusion

Grâce à l'optimisation de la synthèse des β -allyloxyénamides, nous avons été en mesure de décrire une méthode générale d'obtention des ces derniers, de façon efficace et avec d'excellents rendements (88-94%). Cependant, nous avons vu que cette méthode s'applique qu'aux alcools allyliques et saturés mais qu'elle fonctionne mal avec les phénols. Des essais pourraient être effectués avec l'emploi de phénols aromatiques, substitués par des groupements électrodonneurs afin d'accroître le caractère nucléophile du phénol.

Nous avons montré également que, lors des réactions de couplage cuivré, la quantité de ligand avait un rôle primordial dans la catalyse de la réaction. Nous avons observé des changements de couleur dans le milieu réactionnel, qui selon notre hypothèse est attribuable à un changement de structure d'un complexe de cuivre II, passant d'une géométrie plan carré de couleur bleu à une géométrie octaédrique de couleur vert. Le complexe de cuivre II octaédrique étant celui qui a permis la meilleure catalyse.

Enfin il serait intéressant de coupler les β -iodoénamides à des alcools allyliques chiraux, cela pourrait permettre de contrôler les deux centres chiraux que l'on crée lors du réarrangement de Claisen des produits de couplage.

CHAPITRE IV

SYNTHÈSES DES PRÉCURSEURS CARBONYLÉS γ , δ -INSATURÉS VIA UN RÉARRANGEMENT DE CLAISEN [3,3]

4.1 Introduction

L'optimisation de la synthèse des β -allyloxyénamides étant achevées, et afin de mener à terme la séquence synthétique illustrée dans le schéma 1.1, il est nécessaire de développer une méthode diastéréosélective de préparation de composés carbonylés γ , δ -insaturés **66** via un réarrangement de Claisen [3,3] de β -allyloxyénamides **65** (schéma 4.1).

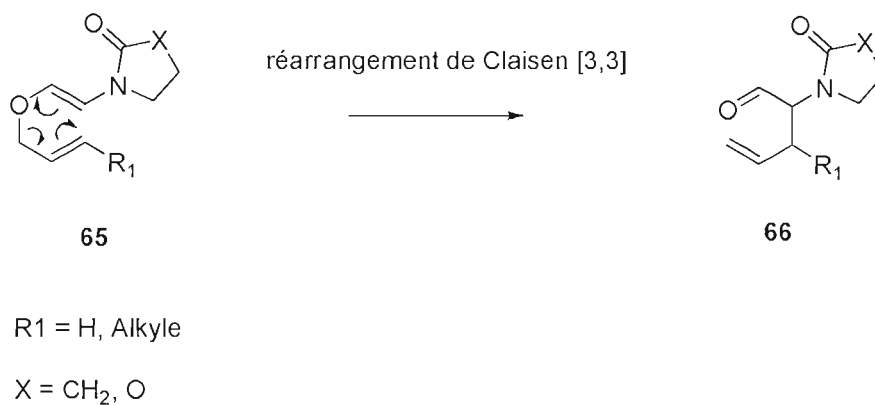


Schéma 4.1. Préparation de composés carbonylés γ , δ -insaturés **66**

Plusieurs méthodologies de réarrangement de Claisen [3,3] sur des composés types allyl vinyl éthers, similaires aux composés **65**, sont rapportés dans la littérature. Toutefois, le

réarrangement de composés allyl vinyl éthers comportant une fonction amide en β de la double liaison vinylique, tels que les β -allyloxyénamides **65**, n'a pas été étudié.

4.1.1 Le réarrangement de Claisen

Le réarrangement de Claisen est un réarrangement sigmatropique [3,3] d'allyl vinyl éthers **67** conduisant à la formation des composés carbonylés γ , δ -insaturés **68** (Schéma 4.2).

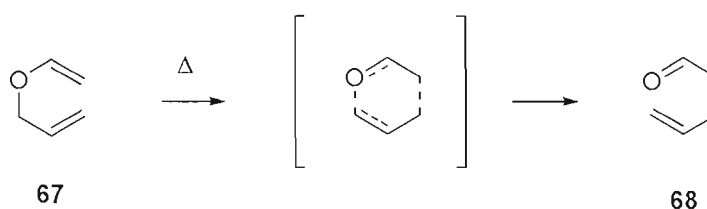


Schéma 4.2. Principe du réarrangement de Claisen des allyl vinyl éthers

Découvert par Rainer Ludwig Claisen²⁷ en 1912, il est le premier exemple enregistré de réarrangement sigmatropique [3,3]. Le réarrangement de Claisen est un processus concerté et suprafacial, qui présente un état de transition cyclique à six chaînons. Cette transformation représente une méthode puissante pour la formation de liaisons carbone-carbone⁶, qui est effectuée dans des conditions relativement douces, permettant de synthétiser ainsi des molécules polyfonctionnalisées.

4.1.2 Réactivité et diastéréosélectivité du réarrangement de Claisen

4.1.2.1 Réactivité des β -allyloxyénamides lors du réarrangement de Claisen

Nous avons voulu chercher dans la littérature des exemples de réarrangement de Claisen où étaient utilisés, comme substrats de départ, des systèmes du type **69** (similaires à nos β -allyloxyénamides) pour obtenir ainsi, après réarrangement, des composés carbonylés γ , δ -insaturés **70** (schéma 4.3).

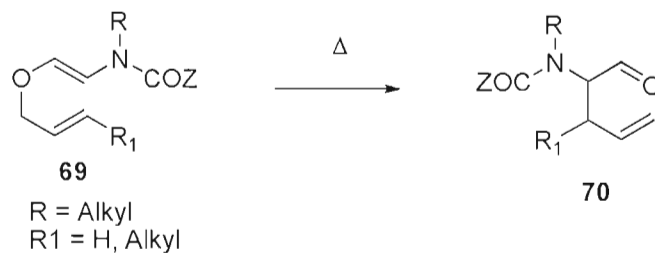


Schéma 4.3. Réarrangement de Claisen [3,3] de la β -allyloxyénamide **69**

A notre connaissance, aucun exemple de réarrangement de Claisen [3,3] des β -allyloxyénamides **69** n'est rapporté dans la littérature. Cependant, nous avons trouvé une étude comportant le réarrangement de Claisen de β -allyloxyénamines **73**²⁸. (Schéma 4.4)

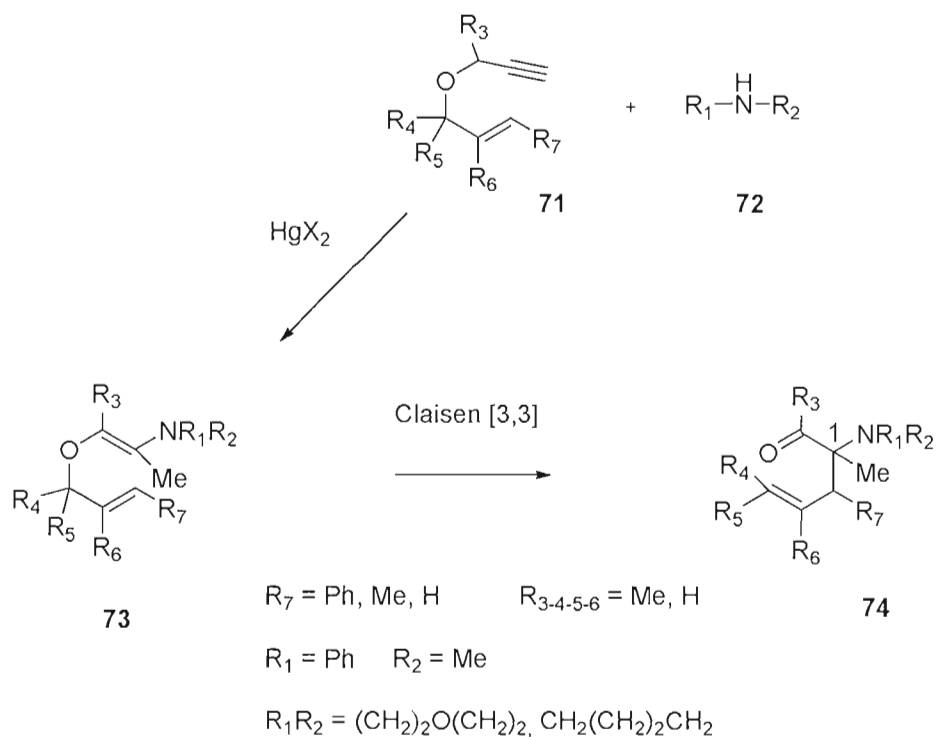
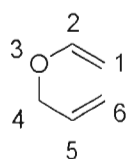


Schéma 4.4. Réarrangement de Claisen des β -allyloxyénamines **73**

Les β -allyloxyénamines **73** ont été préparées en effectuant une réaction d'aminomercuration avec l'amine **72** sur le composé possédant un groupement propargylique **71**. Cette étude porte sur la vitesse de réaction du réarrangement de Claisen du composé **73**. En effet, les auteurs de cette publication, ont déterminé par RMN ^{13}C , le temps de demi-vie des réactions de réarrangement de Claisen. Ils ont pu ainsi déterminer, les effets des substituants R_{1-7} , sur la vitesse de réaction. Les auteurs se sont basés sur la théorie de Carpenter²⁹ entre autre, pour pouvoir expliquer leurs observations quant aux effets des substituants sur la vitesse de réaction. Dans le modèle de Carpenter, les substituants π -donneurs sont représentés par un carbanion, et les substituants π -accepteurs par un ion carbenium. La différence d'énergie de la HOMO des électrons π , entre l'état de transition et les réactifs est calculée, puis cette énergie est comparée avec un analogue de **73** qui n'est pas substitué, tel que la molécule **67** (figure 4.1).



67

Figure 4.1. Composé allyl vinyl éther **67** non substitué

Cette étude a permis de montrer que les groupements amines et méthyles placés en position 1 permettent, par leurs effets donneurs, d'accélérer la réaction. Egalement, la présence d'un groupement phényle en position 1 décélère la réaction de réarrangement. Dans notre cas, et à la lumière de ces résultats, le fait de travailler avec un groupement amide donneur en position 1 (figure 4.1), pourrait permettre d'accélérer la réaction. Nous travaillons avec des groupements alkyles en position 6 (figure 4.1), ces groupements ont un effet donneur qui pourrait permettre également d'accélérer la réaction.

Toutefois le réarrangement de Claisen des β -allyloxyénamines **83** présente quelques inconvénients par rapport aux β -allyloxyénamides en raison de i) de leur manque de stabilité ii) du contrôle difficile de la stéréochimie des liens $\text{C}=\text{C}$, ce contrôle étant très important pour la stéréochimie du produit final iii) de la présence nécessaire du groupement méthyle sur le

carbone 1, car on démarre obligatoirement d'un composé propargylique (voir composé **71**, schéma 4.4).

4.1.2.2 Diastéréosélectivité du réarrangement des allyl vinyl éthers

Les états de transition hautement ordonnés, impliqués dans le réarrangement de Claisen²⁷, permettent de prévoir une très bonne stéréosélectivité. Plusieurs stratégies ont été développées afin d'atteindre un stéréocontrôle lors de cette transformation. Une de ces approches se base sur la stéréochimie des doubles liaisons allylique et vinylique du produit de départ. Celle-ci est connue comme stratégie intraannulaire. Cette dernière permet à la réaction de s'effectuer de façon diastéréosélective. Si une énantiosélection est désirée, d'autres méthodologies utilisant des catalyseurs chiraux, ont été développées³⁰. L'approche intraannulaire est illustrée dans le schéma 4.5³¹. Le réarrangement des allyl vinyl éthers **75**, **76**, **77**, **78**, s'effectue préférentiellement, via un état de transition comportant une conformation chaise afin de minimiser les interactions stériques répulsives. La conformation chaise de l'état de transition détermine que la stéréochimie relative (syn/anti) dans le stéréocentres vicinaux qu'on vient de créer est contrôlée par la géométrie spatiale des doubles liaisons du produit de départ. Les substrats possédant les configurations (Z, Z) **75** et (E, E) **76** conduisent à la formation de produits anti **79** et les substrats comportant des configurations (Z, E) **77** et (E, Z) **78** génèrent des produits syn **80**.

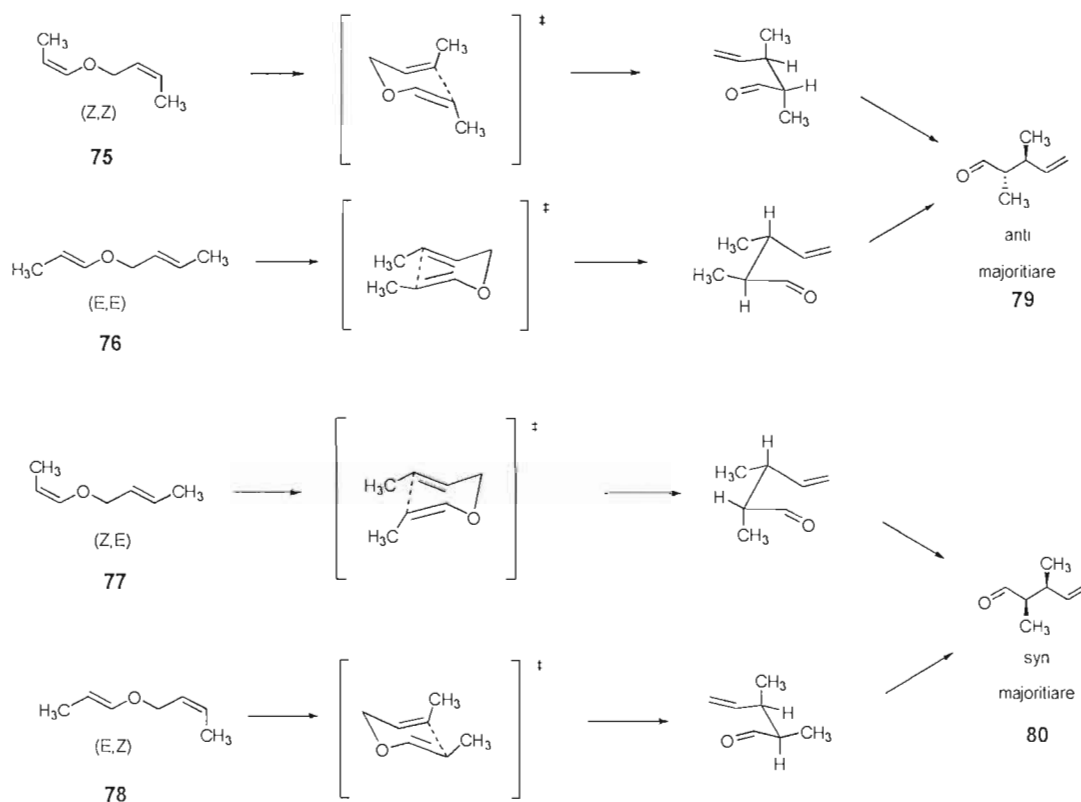
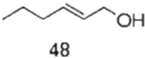
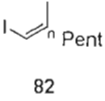
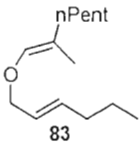
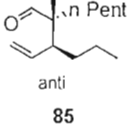
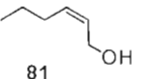
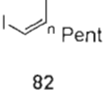
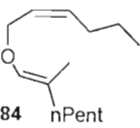
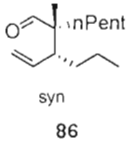


Schéma 4.5. La diastéréosélectivité du réarrangement de Claisen³¹

Afin de mieux illustrer la théorie décrite au schéma 4.5, nous pouvons citer l'exemple du travail de Nordmann et Buchwald^{21a}. En effet, le groupe de Buchwald a préparé des composés carbonylés γ , δ -insaturés (Tableau 4.1), via le réarrangement de Claisen d'allyl vinyl éthers formés via un couplage d'Ullmann¹⁶ en effectuant la réaction à 120°C durant 48h, dans l'*o*-xylène et dans un seul ballon («one pot»). L'allyl vinyl éther **83** formé à partir du (*E*)-hex-2-èn-1-ol **48** comporte une configuration (*E*, *E*). Le composé carbonylé **85**, obtenu via le réarrangement de Claisen de **83**, possède majoritairement (en considérant les substituants pentyl et propyl), une configuration *anti*. Le composé **84**, possédant une configuration (*Z*, *E*), conduit principalement au produit *syn* **86** (entrées 1 et 2, du tableau 4.1). Notons que ces résultats confirment les hypothèses énoncées au schéma 4.5, et indiquent qu'un composé ayant une configuration (*E*, *E*) conduit majoritairement au composé *anti*.

Tableau 4.1
Couplage d'Ullmann suivie du réarrangement de Claisen d'allyl vinyl éthers, réalisé par Nordmann et Buchwald^{21a}

Entrée	Alcool allylique	Iodovinylalcane	Allyl vinyl éther	Produit	dr anti/syn ^a	Rend. (%)
1	 48	 82	 83	 anti 85	92 : 8	55
2	 81	 82	 84 nPent	 syn 86	5 : 95	68

^aRapport de diastéréoisomères anti et syn déterminés par RMN ¹H

4.1.3 Formation de composés carbonylés γ , δ -insaturés à partir des β -allyloxyénamides

Comme nous l'avons mentionné plus haut, une des approches sur la diastéréosélectivité du réarrangement de Claisen des β -allyloxyénamides se base sur la stéréochimie des liaisons vinylique et allylique des β -allyloxyénamides. En effet suivant la configuration (*E*, *Z*) ou (*E*, *E*) de ces doubles liaisons, nous serions en mesure de favoriser une diastéréosélection en faveur du syn ou de l'anti. Pour réaliser l'étude du réarrangement de Claisen, nous avons choisi d'utiliser la β -allyloxyénamide **56** possédant une configuration (*E*, *E*). Notons que la configuration de la liaison vinylique de nos β -allyloxyénamides sera toujours (*E*). En effet, les β -iodoénamides **30** et **31** que l'on emploie possèdent une configuration (*E*). Seule la configuration de la double liaison allylique sera (*E*) ou (*Z*), dépendamment de l'alcool allylique que l'on emploie. Lors du réarrangement de Claisen de la β -allyloxyénamide **56**, on peut passer par deux états de transition, soit par l'état de transition pseudo-chaise **56a** ou l'état de transition pseudo-bateau **56b**. La stéréochimie sera contrôlée par la configuration de la double liaison allylique (Figure 4.2). En effet, sans autre effets stériques et/ou

électroniques, c'est seulement les configurations des doubles liaisons allylique et vinylique qui permettent d'obtenir une diastéréosélection lors du réarrangement de Claisen.

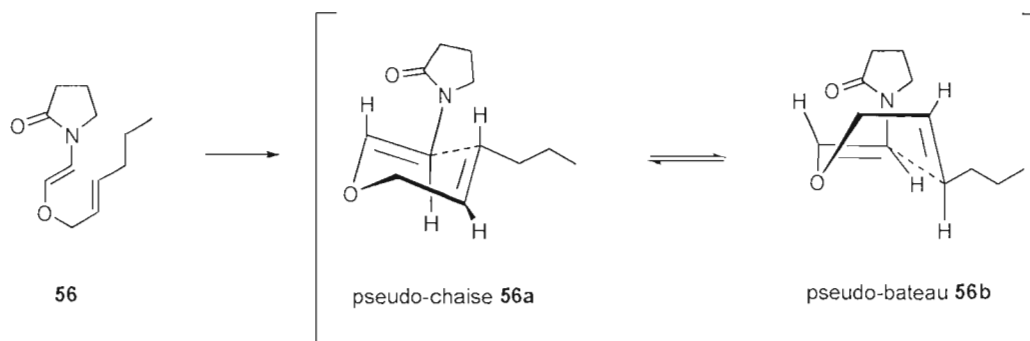


Figure 4.2. Possibles états de transition lors du réarrangement de la β -allyloxyénamide **56**

Lors du réarrangement de Claisen de la β -allyloxyénamide **56**, l'état de transition pseudo-chaire **56a** devrait mener au produit anti **87**. De la même manière, l'état de transition pseudo-bateau **56b** devrait mener au produit syn **87a**. (Figure 4.3)

L'état de transition pseudo-chaire **56a** étant le plus stable, nous devrions obtenir majoritairement le produit anti **87**.

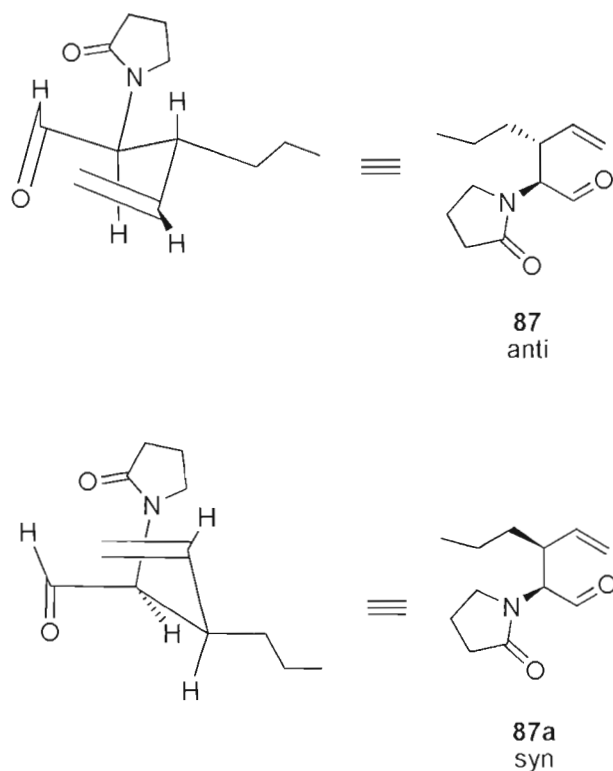
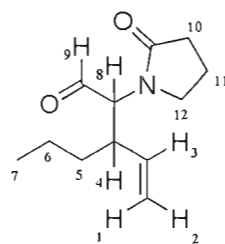


Figure 4.3. Diastéréosélectivité du réarrangement de Claisen de la β -allyloxyénamide **56**

Un essai préliminaire du réarrangement de Claisen [3,3] de la β -allyloxyénamide **56** a déjà été effectué dans notre laboratoire dans le toluène à reflux (110°C) pendant 24 heures. Le spectre du produit brut avait indiqué que la β -allyloxyénamide **56** était capable de subir un réarrangement de Claisen, les composés **87** et **87a** ont été obtenus dans des proportions diastéréoisomériques, respectivement de 64 : 36. Cet essai préliminaire constitue le seul exemple dont nous disposons quant à la susceptibilité des β -allyloxyénamides de subir un réarrangement de Claisen. Le rapport des diastéréoisomères (syn et anti) est déterminé en calculant le rapport de l'intégration des deux doublets du proton 8, chaque doublet correspondant à un diastéroisomère. (Figure 4.4)



87 + 87a

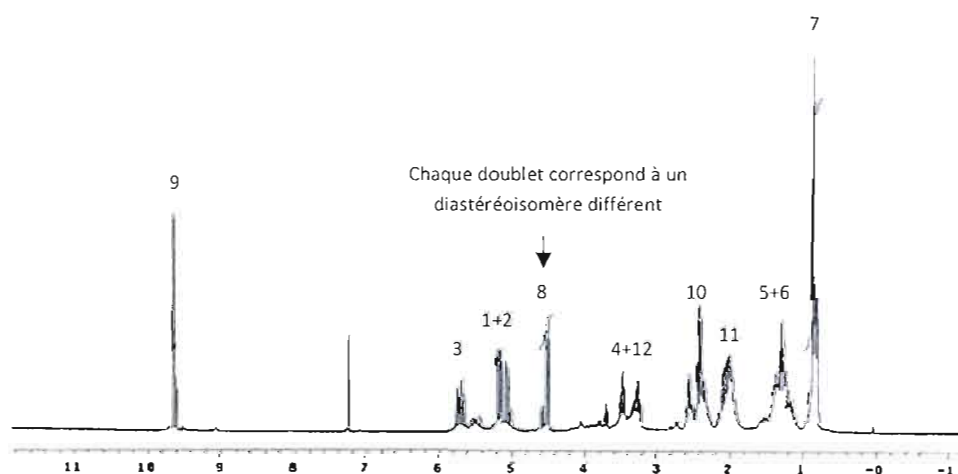


Figure 4.4. Spectre RMN ^1H , 300 MHz dans CDCl_3 , des molécules **87** et **87a**

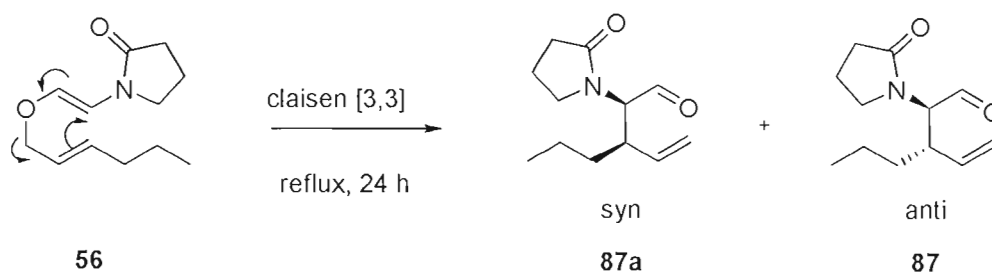
Le spectre des molécules **87** et **87a** (figure 4.4), est un spectre de produit pur que nous avons obtenu lors de l'étude du réarrangement de Claisen par l'emploi de micro-ondes, voir section 4.6. Nous l'avons indiqué à titre d'exemple pour la détermination du rapport de diastéréoisomères.

4.2 Réarrangement de Claisen [3,3] des β -allyloxyénamides dans différents solvants et à reflux

Comme nous l'avons indiqué précédemment, le seul indice dont nous disposons au tout début de nos travaux sur l'étude du réarrangement de Claisen des β -allyloxyénamides, était l'essai préliminaire décrit plus haut, qui a consisté à chauffer la molécule **56** dans le toluène à reflux⁷. Nous avons alors reproduit ces mêmes conditions opératoires, et l'on a employé également d'autres solvants (apolaire, polaire aprotique, polaire protique), afin de déterminer

les conditions optimales pour le réarrangement. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 4.2.

Tableau 4.2
Réarrangement de Claisen de la β -allyloxyénamide **56**
dans différents solvants à reflux, 24 heures



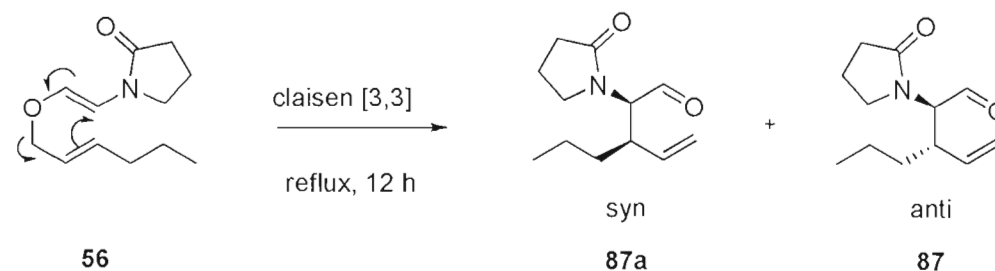
Entrée	Solvants	Température	Rend. (%)	^a Rapport syn : anti
1	Toluène	110°C	90	36 : 64
2	Benzène	90°C	90	36 : 64
3	o-xylène	144°C	67	45 : 55
4	DMF	150°C	72	50 : 50

^aRapport de diastéréoisomères déterminés par RMN ¹H

Les résultats obtenus nous indiquent que les différents solvants employés permettent le réarrangement des β -allyloxyénamides avec des rendements acceptables mais avec une mauvaise diastéréosélection. Le toluène et le benzène permettent d'obtenir de bons rendements (90%) (entrées 1 et 2, tableau 4.2). Par contre, dans l'o-xylène et le DMF les rendements obtenus sont moins bons, mais acceptables. Ils sont de l'ordre de 70% (entrées 3 et 4, tableau 4.2). La diminution des rendements observés, dans le cas de l'o-xylène et du DMF, est due à l'emploi de températures plus élevées, ce qui cause la formation de produits secondaires. En effet, nous avons observé des impuretés mais malheureusement, nous n'avons pu les caractériser. Notons toutefois que la diastéréosélection peut être améliorée en diminuant de moitié le temps de reflux. En effet, nous avons suivi l'avancement des réactions par CCM, afin de déterminer les temps de réaction optimaux. Nous avons observé par RMN ¹H du produit brut, qu'après 12 heures de réaction, une meilleure diastéréosélection est

obtenue, dans les cas du toluène, du benzène, de l'o-xylène et du DMF, Cependant la conversion de **56** est incomplète, les conversions allant de 40 à 55%. (Tableau 4.3)

Tableau 4.3
Réarrangement de Claisen de la β -allyloxyénamide **56**
dans différents solvants à reflux, 12 heures



Entrée	Solvants	Température	Conversion de 56 (%)	^a Rapport syn : anti
1	Toluène	110°C	40	30 : 70
2	Benzène	90°C	40	30 : 70
3	o-xylène	144°C	55	40 : 60
4	DMF	150°C	55	40 : 60

^aRapport de diastéréoisomères et conversion de **56** déterminés par RMN ¹H

Egalement, nous avons observé la formation de produits secondaires dans le cas de l'o-xylène et du DMF (entrées 3 et 4, tableau 4.3). Ces composés sont dues vraisemblablement à une dégradation du produit de réarrangement, voire du produit de départ **56**. Ces composés n'ont pas été caractérisés.

Nous avons alors voulu tester l'emploi de solvants polaires protiques, ce qui peut permettre d'adoucir les conditions réactionnelles et éviter ainsi les décompositions thermiques. Grieco P. et coll.³² ont rapporté que la molécule **88** pouvait se réarranger et fournir le composé carbonylé **89**, et cela en employant un mélange eau-éthanol (2,5 : 1) à reflux (80°C), pendant 24 heures. Ils ont obtenu un rendement de 85% avec une bonne stéréosélection. (Schéma 4.6)

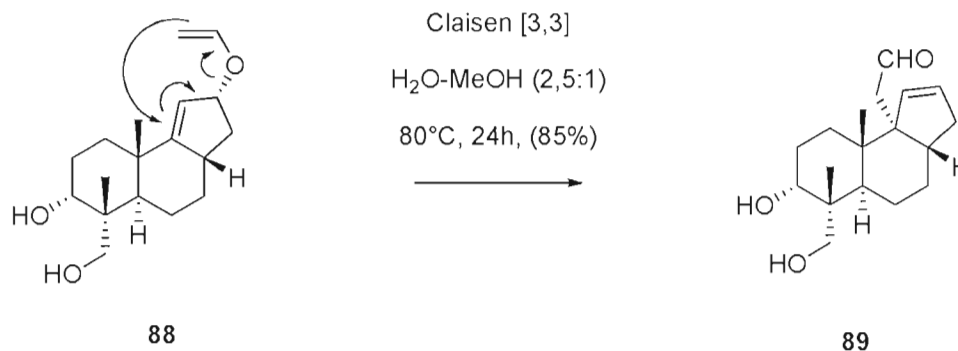
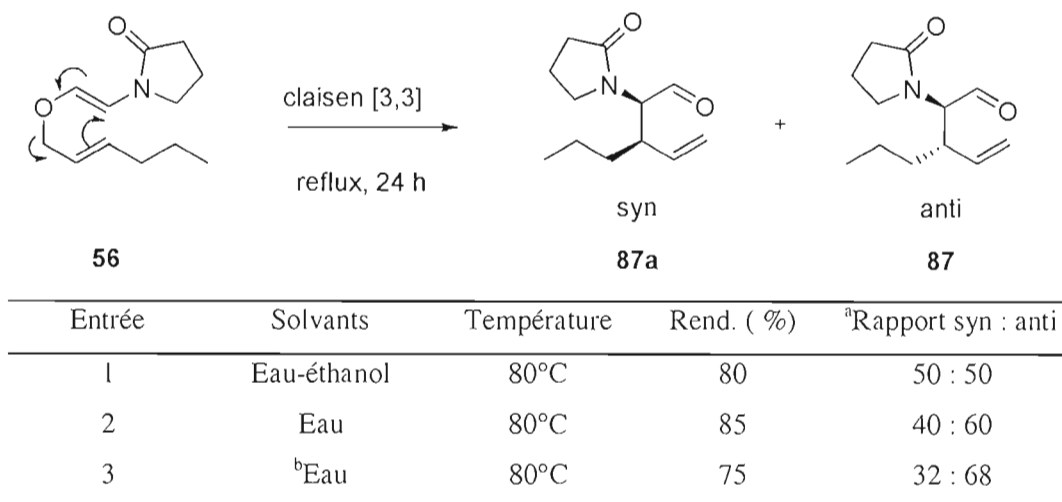


Schéma 4.6. Réarrangement de Claisen du composé **88**

Nous avons appliqué ces mêmes conditions pour le réarrangement du composé **56**. Nous avons obtenu un rendement de 80%, cependant on observe une diastéréosélection nulle, voir tableau 4.4. Toutefois, nous avons observé dans le milieu réactionnel, beaucoup moins de dégradation comparativement à l'emploi d'o-xylène, de benzène, de toluène ou de DMF. L'emploi d'une température plus basse a permis d'obtenir moins de dégradation. L'utilisation d'un solvant protique pourrait permettre d'accélérer la réaction, en agissant comme un acide de Lewis, permettant ainsi d'adoucir les conditions. Nous avons placé **56** dans l'eau (entrée 2, tableau 4.4) et à reflux. Nous avons obtenu une diastéréosélection syn : anti dans un rapport de 40 : 60. La diastéréosélection dans ce cas est légèrement améliorée en faveur du produit syn. Il a été rapporté que l'eau, combinée avec des acides de Lewis, permet d'accélérer considérablement les réactions de réarrangement de Claisen de composés du type allyl aryl éthers, avec de très bons régiocontrôles³³. Nous avons effectué un essai pour vérifier, si dans le cas de la molécule **56**, ces conditions pouvaient permettre d'obtenir une meilleure sélection et accroître davantage la vitesse de la réaction de réarrangement. Tout comme ces auteurs, nous avons employé comme acide de Lewis le chlorure de fer (III). La réaction de réarrangement s'est achevée en 14 heures, comparativement à un temps de 24 heures sans acide de Lewis (entrée 3, tableau 4.4). Toutefois, la diastéréosélection n'a pas été améliorée de façon significative, nous avons obtenu un rapport syn : anti de 32 : 68. Néanmoins, ce résultat est très encourageant, et constitue une piste très intéressante en vue d'une étude du réarrangement de Claisen catalysé par les acides de Lewis.

Tableau 4.4
Réarrangement de Claisen de la β -allyloxyénamide **56**
dans les solvants polaires

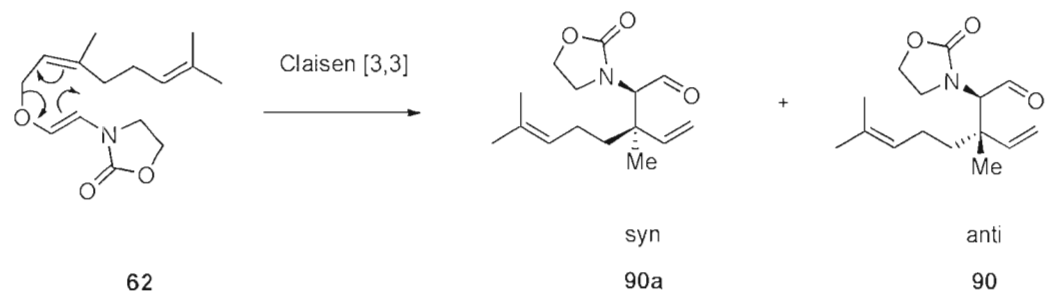


^aRapport de diastéréoisomères déterminés par RMN ¹H

^bconditions opératoires : 1 éq. H₂O, 0,5 éq. FeCl₃ (temps de réaction : 14 heures)

Afin de vérifier si la configuration et le degré de substitution de la double liaison allylique pouvait influencer sur la diastéréosélection lors du réarrangement, nous avons choisi d'étudier le réarrangement du β -allyloxyénamide **62**. En effet, celui-ci est substitué par un groupement méthyle et possède une configuration (*Z*) comparativement à la molécule **56**, où la configuration de la double liaison allylique est (*E*). Le réarrangement de **56** avait donné majoritairement après réarrangement le composé anti **87**. Etant donné la configuration (*Z*) du composé **62**, et tel qu'illustré dans le schéma 4.5, nous devrions obtenir majoritairement le composé syn **87a** après réarrangement. Nous avons effectué le réarrangement de Claisen de la molécule **62** dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment. Les résultats obtenus sont consignés au tableau 4.5.

Tableau 4.5
Réarrangement de Claisen de la molécule **62**
dans différents solvants et à reflux



Entrée	Solvants	Température	Rend. (%)	^a Rapport syn : anti
1	Toluène	110°C	82	60 : 40
2	Benzène	90°C	80	60: 40
3	o-xylène	144°C	60	50 : 50
4	DMF	150°C	67	50 : 50

^aRapport de diastéréoisomères déterminés par RMN ¹H

Les résultats obtenus sont très similaires à ceux obtenus lors du réarrangement de **56**. Les faibles rendements obtenus (entrées 3 et 4, tableau 4.5) sont dus également à la dégradation du produit de réarrangement et du produit. Nous avons observé ces impuretés mais malheureusement pas pu les caractériser. Les diastéréosélections observées sont nulles (50 : 50), sauf dans le cas du toluène et du benzène (entrées 1 et 2, tableau 4.5), où l'on obtient un peu plus de sélectivité et de meilleurs rendements. Ces rendements plus élevés, dans le cas du benzène et du toluène, sont attribuables à l'emploi de températures plus faibles, 90°C et 110°C respectivement. Nous avons alors eu moins de dégradations et par conséquent les rendements ont été améliorés. D'une manière plus générale, cette méthodologie permet d'effectuer le réarrangement de Claisen des β -allyloxyénamides, mais est limitée par des diastéréosélections très faibles et des dégradations dues aux températures élevées, et aux temps de réactions trop long de 24 heures. Tous ces facteurs ont contribué aux mauvais résultats obtenus sur la diastéréosélection lors du réarrangement.

4.2.1 Conclusion

Cette méthodologie présente de nombreux inconvénients, notamment par i) un temps de réaction trop long (24 heures) ii) une mauvaise diastéréosélection iii) une dégradation des produits de réarrangement et/ou du produit de départ.

Nous avons vu toutefois que l'on pouvait améliorer légèrement la diastéréosélectivité en fixant le temps de réaction à 12 heures. Cependant, ce temps ne permet pas la conversion complète du produit de départ, à peine 50% de conversion.

Nous avons montré également que l'emploi d'un acide de Lewis combiné à de l'eau permet d'améliorer la diastéréosélection lors du réarrangement, notamment grâce à la réduction notable du temps de réaction.

Nous avons donc envisagé dans une deuxième approche l'emploi de conditions plus douces pour effectuer le réarrangement de Claisen des β -allyloxyénamides. Pour ce faire, nous avons envisagé la catalyse du réarrangement de Claisen par des acides de Lewis, tel que décrit dans la prochaine section.

4.3 Réarrangement de Claisen [3,3] catalysé par les acides de Lewis

4.3.1 Introduction

Comme mentionné dans le paragraphe précédent, le réarrangement de Claisen exige des températures élevées. Sous de telles conditions réactionnelles, des réactions secondaires entrent souvent en compétition et, dans plusieurs cas, atteindre une haute stéréosélectivité est parfois difficile. Il est possible de prévenir la formation des produits secondaires et augmenter la sélectivité, notamment par l'usage de catalyseurs.

La catalyse du réarrangement de Claisen des allyl vinyl éthers aliphatiques par les acides de Lewis a été relativement peu étudiée. Autrement dit le nombre de catalyseurs connus pour le réarrangement de Claisen des allyl vinyl éthers aliphatiques est encore limité. En effet, van der Baan et Bickelhaupt ont rapporté vraisemblablement le premier exemple avec succès en 1986. Ils ont utilisé $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ comme catalyseur et étudié comment les substituants sur l'allyl vinyl éther **91** déterminent la réactivité. D'après les observations faites au cours de leur étude, l'allyl vinyl éther **91** a été transformé en un produit de réarrangement **92** en présence de $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ à la température ambiante. La migration de la double liaison et

le clivage du vinyl éther ont été les plus importantes réactions secondaires, lesquelles ont généré les produits **93** et **94** respectivement (Schéma 4.7).³⁴

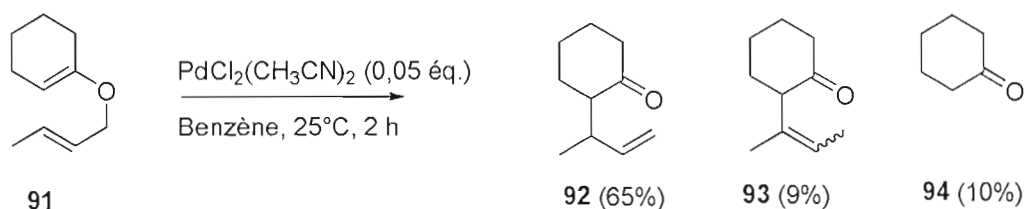


Schéma 4.7. Réarrangement de Claisen de **91** catalysé par Pd(II)

Aucun réarrangement de Claisen n'a été observé dans le cas des substrats **95** et **96** possédant respectivement une double liaison allylique éther trisubstituée et un groupe méthyle à la position 2 du motif allylique (Schéma 4.8).

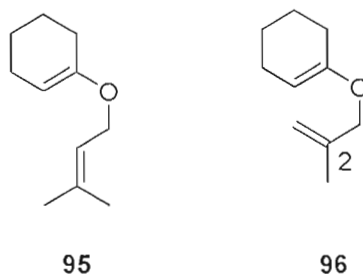


Schéma 4.8. Effet des substituants sur le réarrangement de Claisen

Aussi, ils ont étudié la catalyse du réarrangement de Claisen des allyl vinyl éthers **97a-f** et ils ont constaté que seul le substrat **97a** ayant des substituants aux positions 2 et 3 au niveau du groupe vinyle a généré le produit du réarrangement avec un rendement acceptable (Schéma 4.9). Les auteurs ont expliqué cette observation par un mécanisme spécifique appelé «cyclisation-induite». En effet, le substituant sur le C-3 empêche la coordination improductive du palladium(II) sur la double liaison vinyle éther et le groupe alkyle sur le C-2 stabilise la charge positive dans l'intermédiaire cyclique postulé **98** (Schéma 4.9).

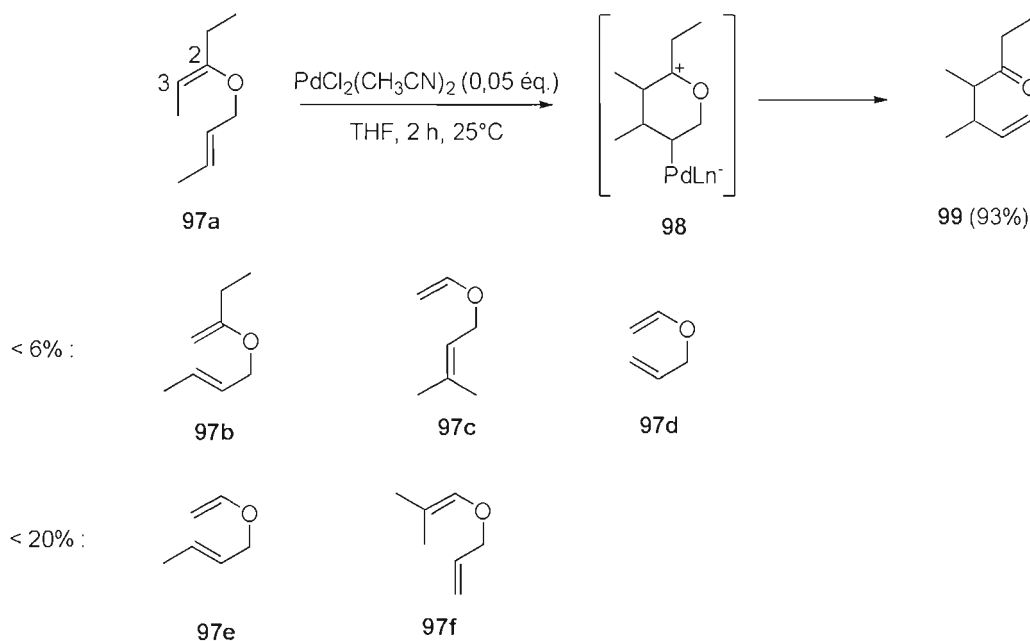


Schéma 4.9. Réarrangement de Claisen de **97a** catalysé par Pd(II)

La stéréochimie du produit **99** n'a pas été clairement mentionnée dans la publication. Par contre, Nakai et Sugima³⁵ en 1995 ont repris les expériences de van der Baan et Bickelhaupt et ils ont déterminé la stéréochimie du produit du réarrangement **100** (Schéma 4.10). Ils ont observés des sélectivités en faveur du produit syn **101**, respectivement de 84 : 16 et 96 : 4, en partant des composés **100a** et **100b**. Notons que de part la configuration (*Z*, *E*) de **100a**, on devait s'attendre à obtenir le produit syn **101**, le rendement obtenu est de 74%. Par contre, dans le cas d'une configuration (*Z*, *Z*) du produit **100b** on devait s'attendre à obtenir le produit anti **101a** majoritairement. Or, le composé obtenu est le produit syn **101**, avec une meilleure sélection que le produit **100a**, mais toutefois le rendement obtenu est mauvais (28%).

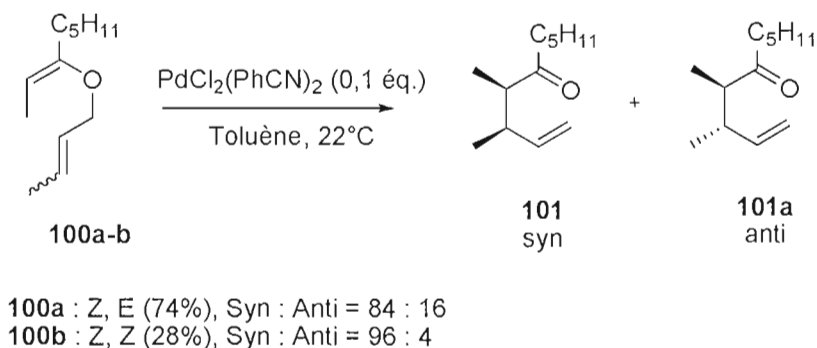


Schéma 4.10. Réarrangement de Claisen de **100** catalysé par Pd(II)

Il a été suggéré que, selon la configuration de la double liaison de l'allyl vinyl éther **100a**, le palladium(II) du catalyseur pourrait se coordonner à l'une ou aux deux doubles liaisons et que la formation du produit syn **101** passerait par un état de transition de type chaise (dans le cas du Z, E) ou par un état de transition de type bateau (dans le cas du Z, Z) (Schéma 4.11). Ceci expliquerait la sélection syn observée dans le cas du produit **100b** possédant une configuration (Z, Z), alors que la sélection attendue était le produit anti **101a**.

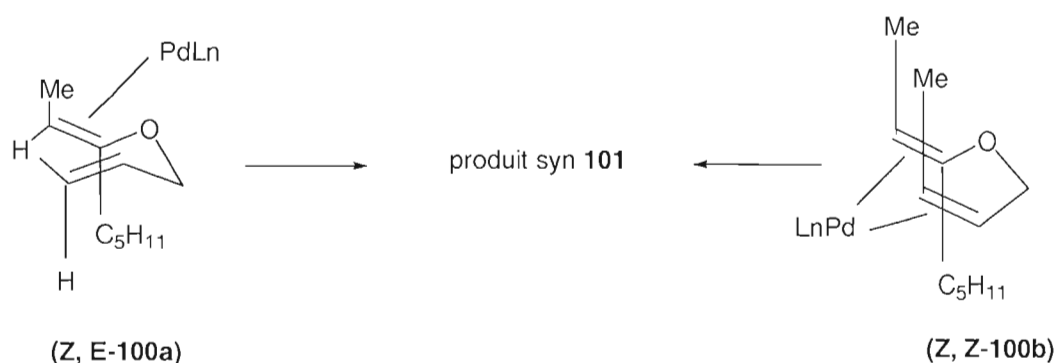


Schéma 4.11. Réarrangement de Claisen de **100a** catalysé par Pd(II)

Comme autre exemple, nous pouvons citer la méthodologie de Kerrigan et coll.³⁶ Celle-ci consiste à l'emploi d'un catalyseur de Pd(II), et permet d'obtenir le composé carbonylé γ , δ -insaturés **103** avec une diastéréosélectivité dans un rapport anti : syn $\geq 95 : 5$ et des rendements allant de 71 à 84%, voir schéma 4.12. Dans ce cas, le substrat de départ **102** possède une

configuration (*E, E*), et donne majoritairement après réarrangement, le composé anti **103**, tel qu'attendu.

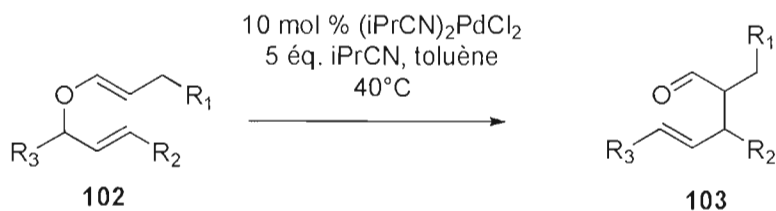


Schéma 4.12. Réarrangement de Claisen [3,3] d'allyl vinyl éthers catalysé par Pd(II)

Il a été rapporté également que les acides de Lewis achiraux à base d'aluminium(III) accélèrent le réarrangement de Claisen des allyl vinyl éthers aliphatiques³⁷. Cependant, leur application comme catalyseurs est limitée à cause de la réduction du produit de réarrangement dû au réactif organométallique et qu'au moins 2 équivalents de ces réactifs sont requis pour effectuer le réarrangement de Claisen (Schéma 4.13).

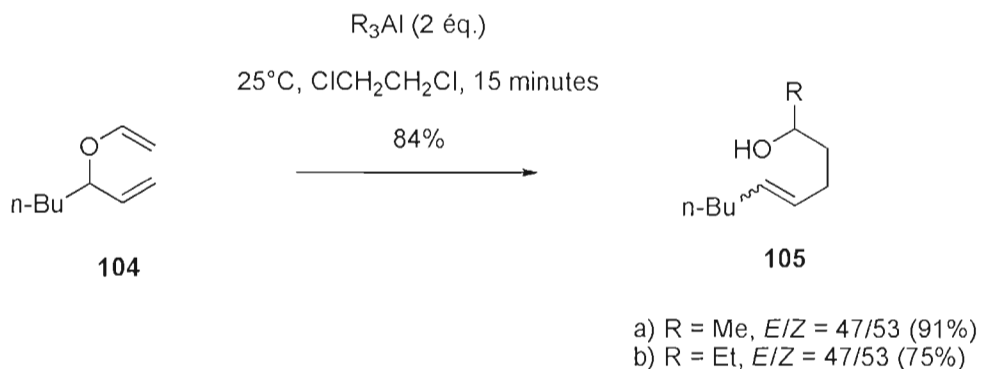
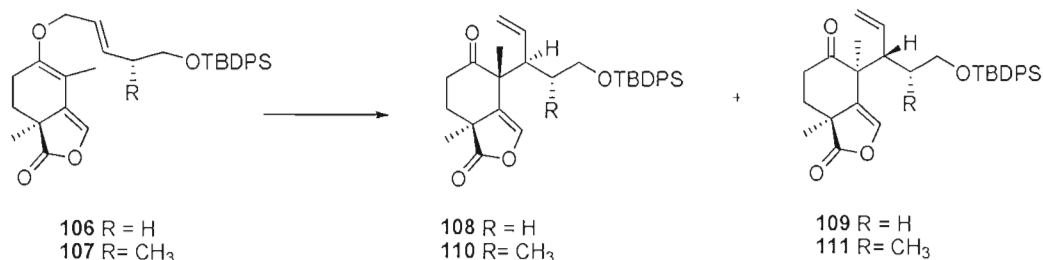


Schéma 4.13. Claisen [3,3] et réduction avec l'emploi d'organo-aluminium

Toutefois Boeckman Jr et coll. ont utilisé des acides de Lewis à base d'aluminium (III) sans causer la réduction du produit de réarrangement. Voir tableau 4.6³⁸.

Tableau 4.6
Réarrangement de Claisen en utilisant les organo-aluminium



Entrée	R	Acide de Lewis 2 éq.	Temps (h)	Température (°C)	108/110 : 109/111 (Rend. en %) ^a
1	H	-	2	105	1:1 (81%)
2	H	iBu ₃ Al	18	25	1:2 (33%) ^b
3	H	Me ₃ Al	0,9	25	1:3 (90%)
4	H	Et ₂ AlCl-Ph ₃ P	1,5	-50	1:4 (57%) ^c
5	H	Et ₂ AlCl-Ph ₃ P	0,5	25	1:5 (94%)
6	CH ₃	Me ₃ Al	0,2	45	1:24 (60%) ^d
7	CH ₃	Et ₂ AlCl-Ph ₃ P	0,5	25	1:24 (39%) ^d

^a Rendement total en produit isolé et pur

^b Rendement ajusté pour 67% de conversion

^c Rendement ajusté pour 30% de conversion

^d Rendement non optimisé

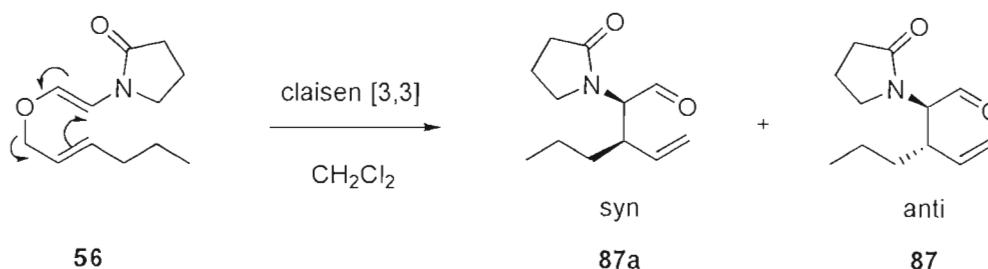
Dans cet article les auteurs ont d'abord effectué le réarrangement de Claisen de **106** et **107**, sous conditions thermiques, en employant du toluène, à reflux et à une température de 105°C. On observe que, d'après les résultats obtenus (entrée 1, tableau 4.6), le rendement est bon, cependant avec une diastéréosélection nulle (1 : 1). Aussi, ils ont effectué la même réaction en employant des acides de Lewis à base d'aluminium. Nous pouvons observer qu'avec l'emploi d'acide de Lewis à base d'aluminium, le rendement, la vitesse ainsi que la sélectivité est très améliorée. L'acide de Lewis Et₂AlCl-Ph₃P (entrée 5, tableau 4.6) est celui qui a permis d'obtenir le meilleur rendement (94%), cela après seulement 30 minutes à 25°C, comparativement à l'emploi d'une température de 105°C pendant 2 heures sans acide de Lewis (entrée 1, tableau 4.6).

4.3.2 Réarrangement de Claisen [3,3] des β -allyloxyénamides catalysé par les acides de Lewis

A la lumière des résultats énoncés ci-dessus, nous avons opté, avant d'entreprendre une étude plus approfondie du réarrangement de Claisen des β -allyloxyénamides, pour la réalisation d'un balayage de plusieurs acides de Lewis afin de déterminer le(s)quel(s) seraient les plus efficaces pour la catalyse du réarrangement de Claisen. (Tableau 4.7)

Dans le cas des β -allyloxyénamides, les acides de Lewis pourraient accélérer la réaction de réarrangement, en se coordonnant à l'oxygène de la fonction éther.

Tableau 4.7
Balayage de divers acides de Lewis
pour effectuer le réarrangement de **56**



Entrée	Acide de Lewis 2 éq.	Temps (h)	Température (°C)	87a : 87 ^a (conversion. en %) ^b
1	iBu ₃ Al	3	0	Pas de réaction
2	iBu ₃ Al	2	-25	Pas de réaction
3	iBu ₃ Al	3	25	35 : 65 (20%)
4	Me ₃ Al	1,5	25	35 : 65 (15%)
5	EtAlCl ₂	1	25	dégradation
6	Hg(OAc) ₂	1	25	dégradation
7	Cu(OTf) ₂	2	25	Pas de réaction
8	Cu(OTf) ₂	2	50	40 : 60 (20%)
9	Pd(II)-1,10 Phénanthroline	2	25	Pas de réaction
10	Pd(II)-1,10 Phénanthroline	2	50	Pas de réaction
11	FeCl ₃	2	25	Pas de réaction
12	FeCl ₃	3	50	50 : 50 (10%)

^{a, b} Déterminés par RMN ¹H

Les résultats obtenus, lors du balayage d'acides de Lewis, nous indiquent que l'on peut sous catalyse effectuer le réarrangement de Claisen dans des conditions douces.

Avec l'emploi de $i\text{Bu}_3\text{Al}$ (entrées 1, 2 et 3, tableau 4.7), le réarrangement a lieu à une température de 25°C. Cependant, la diastéréosélection est faible, le rapport syn **87a** : anti **87** est de (35 : 65). En employant AlMe_3 (entrée 4, tableau 4.7), on observe toujours une mauvaise sélection. Avec l'emploi d'acides de Lewis plus fort tels que EtAlCl_2 et $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, on n'observe que des produits de dégradations (entrées 5 et 6, tableau 4.7). Avec l'emploi de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, le réarrangement a lieu à 50°C, la diastéréosélection est nulle cependant (50 : 50). Avec l'emploi de $\text{Pd}(\text{II})$ -1,10 Phénanthroline (entrées 9 et 10, tableau 4.7), il n'y pas eu de réaction, ce résultat semble surprenant car on s'attendait à ce que le palladium se coordonne à une ou deux des liaisons allylique et vinylique, tel qu'illustré au schéma 4.11. Avec l'emploi de FeCl_3 (entrées 11 et 12, tableau 4.7), la diastéréosélection obtenue est nulle (50 : 50).

Etant donné que notre objectif était de décrire une méthode de synthèse diastéréosélective des composés carbonylés γ , δ -insaturés **87** et **87a**, nous avons arrêté les réactions lors du balayage des acides de Lewis quand la sélection n'était pas bonne.

Nous avons déterminé le pourcentage de conversion en prenant le spectre RMN ^1H du produit **56** après arrêt de la réaction de réarrangement (Figure 4.5). L'intégration des deux pics des aldéhydes formés, correspondant respectivement aux protons H_1 et H_2 des composés **87** et **87a** qui sont deux diastéréoisomères, et l'intégration du pic correspondant au H_3 du composé **56**, nous donne le pourcentage de conversion.

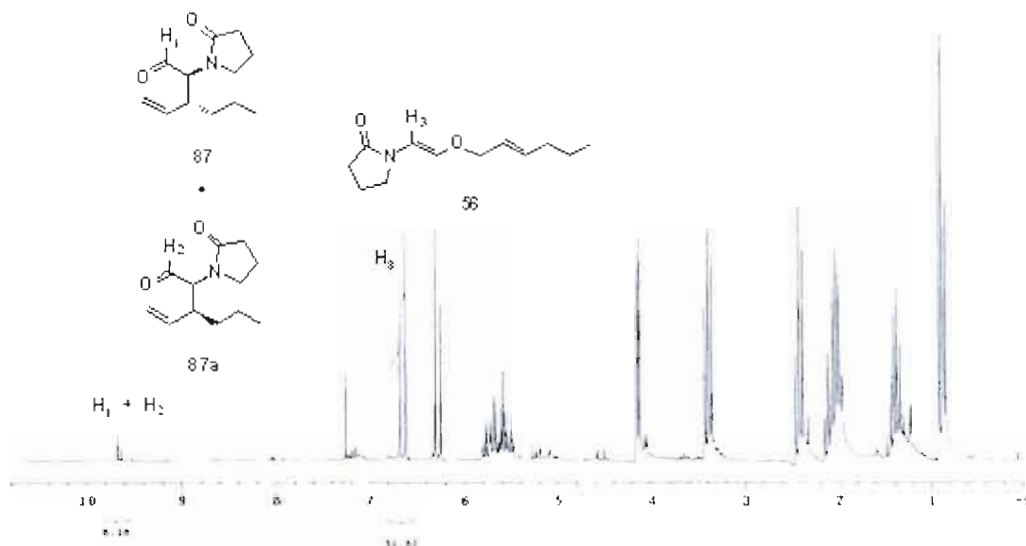


Figure 4.5. Détermination de la conversion du composé **56** par RMN ^1H (CDCl₃, 200MHz) lors du réarrangement de Claisen catalysé par les acides de Lewis

Egalement, l'intégration des deux pics correspondant aux protons H_1 et H_2 des composés **87** et **87a**, nous donne le rapport des diastéréoisomères. La figure 4.6 ci-dessous, représente un agrandissement de la région de 9,59 à 9,71 ppm du spectre RMN ^1H décrit figure 4.5.

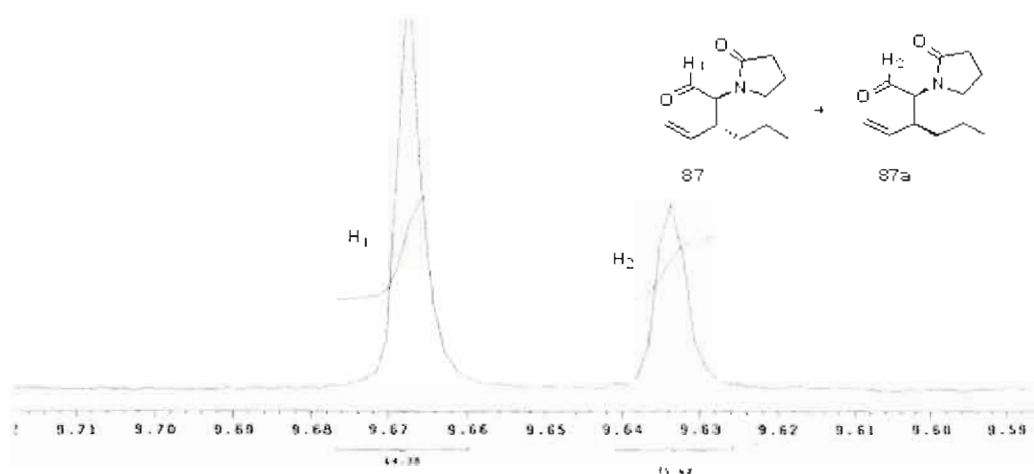
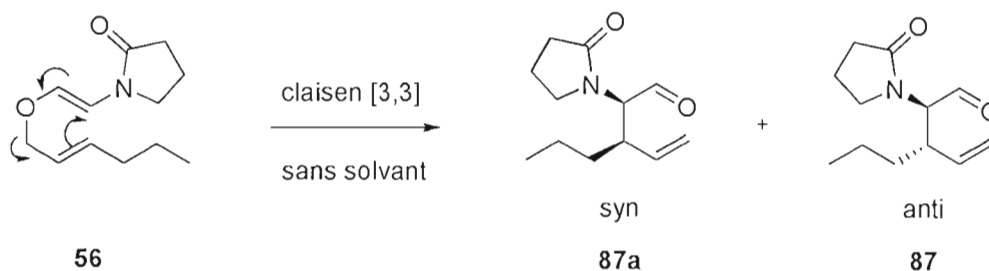


Figure 4.6. Détermination par RMN ^1H (CDCl₃, 200 MHz) de la diastéréosélection lors du réarrangement de **56**

Le tableau 4.7 nous indique que les meilleures diastéréosélectivités observées lors du réarrangement de **56** sont obtenus en utilisant $i\text{Bu}_3\text{Al}$ et Me_3Al comme acide de Lewis. Toutefois, les conversions observées, à 25°C, sont faibles. (15-20%). Notre prochaine étape était donc d'augmenter ces conversions. Pour ce faire, nous avons envisagé une augmentation de la température. Toutefois, cette augmentation de la température sera sûrement délétère à la diastéréosélectivité, déjà faible. Nous avons décidé d'optimiser les conditions de température de notre réarrangement en présence de $i\text{Bu}_3\text{Al}$ et Me_3Al . Notre but ici est de chauffer, afin d'obtenir les meilleurs rendements possibles, mais pendant une période de temps la plus courte possible, afin de favoriser une diastéréosélection accrue.

Les résultats de cette optimisation sont consignés au tableau 4.8.

Tableau 4.8
Réarrangement de **56** catalysé par AlMe₃ et iBu₃Al



Entrée	Acide de Lewis 2 éq.	Temps (h)	Température (°C)	87a : 87 ^a (conversion. en %) ^b
1	iBu ₃ Al	2	45	35 : 65 (50%)
2	iBu ₃ Al	2	55	35 : 65 (50%)
3	iBu ₃ Al	2	65	35 : 65 (50%)
4	iBu ₃ Al	0,4	90	30 : 70 (90%) ^c
5	Me ₃ Al	1	45	35 : 65 (50%)
6	Me ₃ Al	1	55	35 : 65 (50%)
7	Me ₃ Al	0,8	65	35 : 65 (60%)
8	Me ₃ Al	0,4	75	30 : 70 (90%)
9	Me ₃ Al	0,2	90	25 : 75 (92%) ^c

^{a, b} Déterminés par RMN ¹H

^c Rendement en produit isolé

En augmentant la température de 45 à 90°C dans le cas de l'iBu₃Al (entrées 1 à 4, tableau 4.8), nous avons réussi à diminuer le temps de réaction de 2 heures à 0,4 heure. On observe ainsi une sélection légèrement améliorée 30 : 70 (syn : anti) (entrée 4, tableau 4.8) comparativement à 35 : 65 (syn : anti) (entrée 1, tableau 4.8). Avec l'emploi d'AlMe₃, et un temps de réaction de 0,2 heure (90°C) (entrée 9, tableau 4.8), on observe un peu plus de sélection, 25 : 75 (syn : anti) comparativement à l'emploi de iBu₃Al 30 : 70 (syn : anti), le rendement obtenu est de 92%.

Les résultats obtenus indiquent clairement que l'on peut améliorer la diastéréosélectivité lors du réarrangement du composé **56**. Ces légères améliorations peuvent être attribuées au fait que les temps de réaction ont été réduits (entrées 4 et 9 du tableau 4.8).

Dans le but d'améliorer encore plus la sélectivité, nous avons pensé diminuer encore plus le temps de réaction afin de voir l'effet sur la diastéréosélection. Nous avons placé la molécule **56** dans un tube scellé en y ajoutant 1 équivalent d' AlMe_3 et porté le mélange à 180°C pendant 5 minutes. Nous avons observé un produit de dégradation important, nous n'avons malheureusement pas pu le caractériser. Cependant, nous avons vu au schéma 4.7, d'après les travaux de van der Baan et Bickelhaupt, que la migration de la double liaison et le clivage du vinyl éther peut se produire lors du réarrangement de Claisen des allyl vinyl éthers. Nous avons donc émis l'hypothèse de la formation du composé **112**, issu de la migration de la double liaison du produit **87**, voir figure 4.7.

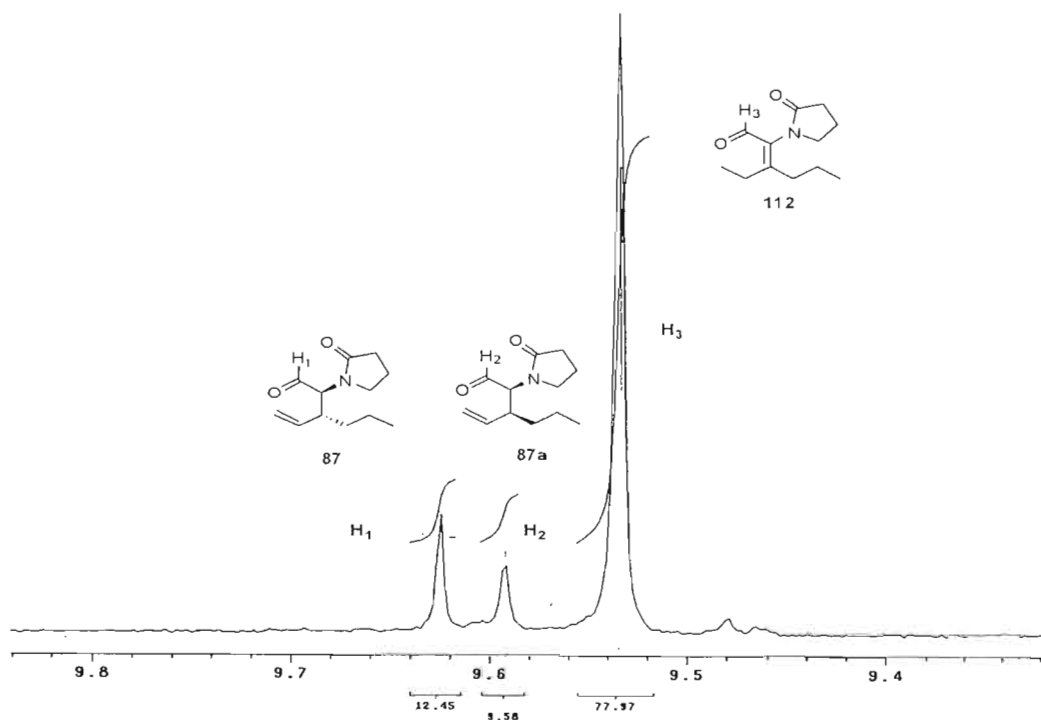


Figure 4.7. Spectre RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) du réarrangement de **56** avec 1 éq. de AlMe_3

Afin de vérifier si l'acide de Lewis employé joue un rôle dans la migration de la double liaison du composé **87**, nous avons effectué le réarrangement de **56** sans acide de Lewis, dans un tube scellé à 180°C également. Nous avons obtenu alors une quantité moins importante du

produit secondaire **112**, voir figure 4.8. Fait encourageant cependant, nous avons obtenu une meilleure sélectivité syn : anti (20 : 80).

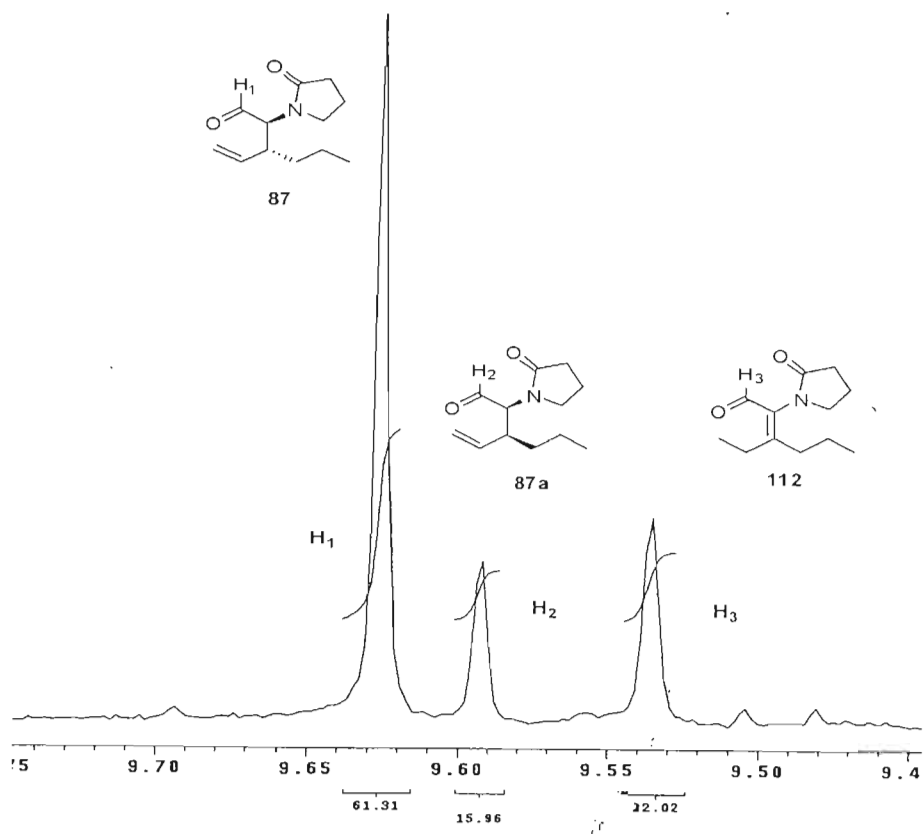
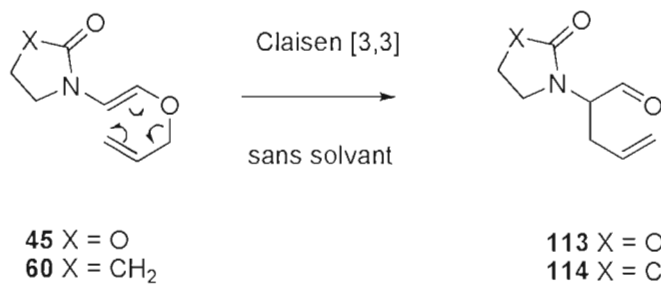


Figure 4.8. Spectre RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) du réarrangement de **56** sans acide de Lewis

Nous avons poursuivi l'étude du réarrangement de Claisen en employant les β -allyloxycarbonyl pyrrolidines **45**, **60**, **62**, et en appliquant les mêmes conditions que celles du réarrangement de **56**, voir entrées 4 et 9 du tableau 4.8. Les résultats obtenus sont consignés dans les tableaux 4.9 et 4.10.

Tableau 4.9
Réarrangement de **45** et **60** catalysé par AlMe_3 et iBu_3Al



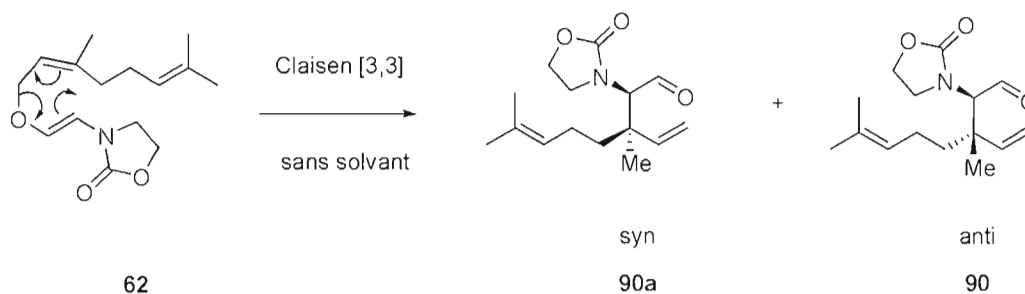
Entrée	Substrat	Acide de Lewis 2 éq.	Temps (h)	Température (°C)	(Rend. en %)
1	45 X = O	iBu_3Al	0,2	90	113 (88%)
2	45 X = O	Me_3Al	0,2	90	113 (82%)
3	60 X = CH ₂	iBu_3Al	0,2	90	114 (90%)
4	60 X = CH ₂	Me_3Al	0,2	90	114 (91%)

Les composés carbonylés **113** et **114** ont été obtenus avec de bons rendements, entre 82 et 88% pour **113** (entrées 1 et 2, tableau 4.9), entre 90 et 91% pour **114** (entrées 3 et 4, tableau 4.9). A noter que pour les molécules **113** et **114** il n'y a pas de diastéréoisomères, un seul centre chiral est formé pour ces composés lors du réarrangement de Claisen.

Il semble également que les β -allyloxyénamides **45** et **60** sont plus réactives que la molécule **56**. En effet, le temps nécessaire pour effectuer le réarrangement des composés **45** et **60** est plus court.

Dans le cas du réarrangement de la molécule **62**, la diastéréosélection est meilleure comparativement au réarrangement de **56** dans les mêmes conditions, le rapport syn : anti est de 80 : 20 (entrées 1 et 2, tableau 4.10).

Tableau 4.10
Réarrangement de **62** catalysé par AlMe₃ et iBu₃Al



Entrée	Acide de Lewis 2 éq.	Temps (h)	Température (°C)	90a : 90 (Rend. en %)
1	iBu ₃ Al	1	90	80 : 20 (87%)
2	Me ₃ Al	1	90	80 : 20 (83%)

Notons que la sélectivité est inversée (produit syn) dans le cas de la molécule **62** comparativement au composé **56** on l'on obtenait le produit anti majoritaire. En effet nous avons vu au schéma 4.5, que la stéréochimie des doubles liaisons allylique et vinylique détermine la sélection observée lors du réarrangement. Dans le cas de **62** possédant une configuration (*E*, *Z*), on s'attend à obtenir le produit syn majoritairement.

4.3.3 Conclusion

Nous avons vu dans cette section que l'emploi d'acides de Lewis permet de catalyser le réarrangement de Claisen des β -allyloxyénamides, et cela dans des conditions plus douces qu'avec l'emploi de solvants à reflux (section 4.2). Il a ainsi été possible de raccourcir les temps de réactions de manière importante, 12 à 24 heures à reflux comparé à 1 heure sous catalyse. Le balayage d'acides de Lewis que nous avons réalisé a permis de retenir les composés organo-aluminiums (AlMe_3 et iBu_3Al) comme étant les plus efficaces pour la catalyse du réarrangement de Claisen des β -allyloxyénamides. Cependant la diastéréosélectivité des réactions de réarrangement n'a pas été améliorée de manière très significative. De plus nous avons observé la formation importante d'un produit secondaire lorsqu'on nous avons employé AlMe_3 à température plus élevée (180°C), la formation de ce produit est due selon nous à la migration de la double liaison des produits de réarrangement. Nous avons observé également ce produit parasite sans emploi d'un acide de Lewis mais de manière beaucoup moins importante. Ceci nous suggère que l'acide de Lewis favorise la migration de la double liaison des produits de réarrangement, à haute température.

Nous pensons qu'il est toujours possible d'améliorer la diastéréosélectivité, pour cela nous avons pensé à l'emploi des micro-ondes comme moyen de chauffage. En effet l'activation sous micro-ondes permet un chauffage homogène au cœur de la matière, cela permettrait d'améliorer la sélectivité en optimisant les paramètres tels que la température et les solvants. Ceci fait l'objet de la section suivante.

4.4 La synthèse organique assistée par les micro-ondes

4.4.1 Introduction

Le chauffage du milieu réactionnel à l'aide des micro-ondes est une technique de plus en plus utilisée. A la fois simple à mettre en œuvre, rapide et sélective, elle présente de nombreux intérêts. C'est au cours des années 1975 que les fours micro-ondes domestiques sont apparus dans les laboratoires³⁹. Utilisés initialement pour sécher la verrerie ou réaliser des réactions de minéralisation, ce n'est que depuis le milieu des années 1980 que le four à micro-ondes s'est révélé être un bon équipement pour réaliser des synthèses organiques, remplaçant le célèbre « reflux de solvant »⁴⁰. Un chauffage au cœur de la matière assurant un gain de temps

considérable (les synthèses se font en quelques minutes !) ainsi que l'augmentation de la sélectivité et du rendement d'un grand nombre de réactions ont fait que l'intérêt pour cette technique s'est très vite développé⁴¹. Des modes opératoires destinés à l'usage éducatif ont déjà été publiés⁴².

Mais l'activation par les micro-ondes en four domestique se heurte à deux problèmes majeurs : celui de la surchauffe des solvants organiques et celui de la non-reproductibilité des résultats. En effet, dans un four micro-ondes domestique, un magnétron émet des hyperfréquences, ondes électromagnétiques de fréquence 2,45 GHz canalisées dans un guide d'ondes pour arriver au dessus du plateau tournant. Ces ondes sont ensuite dispersées (on parle de four micro-ondes multi-mode) par réflexions multiples sur les parois créant dans le four un chauffage hétérogène, des zones froides et des zones chaudes (ou zone de champ fort, « hot spot »). C'est essentiellement ce problème d'hétérogénéité de champ qui est tenu comme responsable de la non-reproductibilité des résultats. Les industriels ont donc développé des fours monomodes où le champ d'ondes stationnaires est focalisé grâce à l'utilisation d'un guide d'ondes où les micro-ondes sont canalisées et concentrées sur l'échantillon. Le deuxième souci que l'on rencontre avec l'utilisation des fours micro-ondes tient dans le danger que représente l'utilisation des solvants organiques. Les micro-ondes possèdent la particularité d'interagir avec les molécules présentant un moment dipolaire permanent non nul, créant ainsi par basculements rapides des molécules résultant d'interactions avec le champ électrique alternatif, un échauffement local par agitation moléculaire⁴³. Le mode de chauffage fait que l'on peut rapidement faire monter un solvant en surébullition, ce qui peut représenter un danger⁴⁴. Notons que les métaux, notamment s'ils sont réduits en poudres fines, les surfaces métalliques étant réfléchissantes, et les oxydes métalliques présentent également la particularité de monter rapidement à haute température⁴⁵. Un apport décisif s'est produit lorsqu'en 1989, les équipes de Georges Bram et André Loupy⁴⁶ de l'Université d'Orsay Paris-Sud (ICMMO) et de Didier Villemin de l'ISMRA de Caen ont développé les premières synthèses sur supports solides minéraux (alumine, gels de silice ou argiles)⁴⁷. Utilisant les travaux déjà réalisés en activation classique, ils ont choisi de conjuguer la synthèse sur support solide et l'activation micro-ondes, permettant ainsi d'éviter l'utilisation de solvants durant la réaction. Le pouvoir d'activation important des micro-ondes combiné avec la chimie sur support solide permet donc de s'affranchir de travailler avec des

réactifs agressifs, et donc toxiques, et de réaliser les synthèses dans des conditions beaucoup plus douces, dans des solvants moins toxiques, ou sans solvant du tout quand cela est possible. Cette nouvelle approche de la synthèse chimique porte le nom de « chimie verte », nouvelle dynamique animant nombre de laboratoires et cherchant à développer la chimie en respectant au mieux l'environnement⁴⁸. Développée en parallèle avec la sonochimie⁴⁹, la synthèse en milieu aqueux⁵⁰ ou en solution dans des liquides ioniques⁵¹, la chimie sur support solide et la microchimie⁵². Elle permet d'initier à une nouvelle approche de la synthèse en laboratoire, travailler avec des petites quantités, dans des conditions douces, avec des réactifs peu agressifs, en utilisant le moins de solvants possible. L'activation par les micro-ondes résulte de deux contributions soit i) d'une origine purement thermique résultant de l'agitation moléculaire causée par l'inversion des dipôles avec les alternances du champ électrique ii) d'une contribution spécifique, d'origine électrostatique résultant d'interactions de type dipôles-dipôles entre les molécules polaires et le champ électrique : l'apparition de charges dans l'état de transition, comme par exemple la formation d'un intermédiaire tétraédrique dans un mécanisme d'addition-élimination, est stabilisé sous irradiation micro-onde. On a donc un effet direct sur la cinétique par la diminution de l'énergie d'activation. L'importance relative de ces deux types d'effets peut être appréciée en comparant les résultats obtenus sous micro-ondes ou par chauffage classique (dans un bain d'huile thermostaté) toutes conditions égales par ailleurs (temps, température,...), voir figure 4.9.

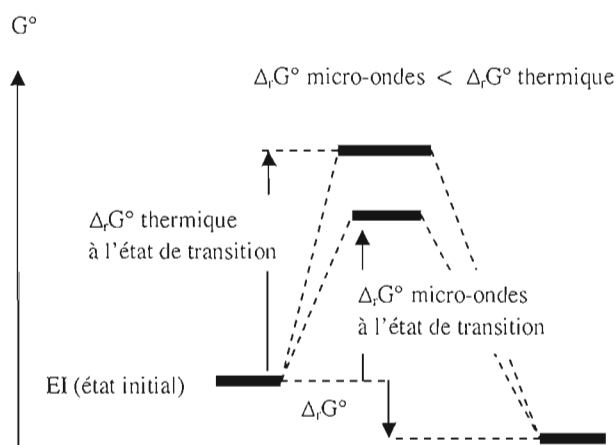


Figure 4.9. Stabilisation relative postulée de l'état de transition contre EI (état initial) et son effet sur $\Delta_r G^\circ$ à l'état de transition

L'énergie d'activation est très nettement diminuée sous micro-ondes en relation avec un abaissement de la valeur du logarithme du facteur préexponentiel d'Arrhénius ($\log A$) qui dénote des effets entropiques. Ces derniers peuvent résulter de l'organisation préalable du système réactionnel polaire suite au phénomène de polarisation dipolaire. Cette technique peut donc être mise à profit pour réaliser des synthèses chimiques.

La synthèse chimique sous micro-ondes constitue donc une technique de plus en plus utilisée en synthèse organique⁵³. Destinée à tester rapidement et avec des rendements appréciables de nouvelles voies de synthèses, quelques essais de synthèses industrielles ont été réalisés mais c'est surtout en laboratoire que l'on pratique ce type d'activation, en synthèse simple comme en synthèse parallèle ou en chimie combinatoire.

4.4.2 Le réarrangement de Claisen [3,3] assisté par les micro-ondes

Avec l'avènement des réacteurs aux micro-ondes, une considérable avancée a été faite sur la réactivité du réarrangement de Claisen et ses sélectivités ainsi que dans la réduction des quantités de solvants^{54, 55}. Les effets micro-ondes sur les réactions de réarrangement de Claisen peuvent être très rapides (en minutes). Les substrats qui se décomposent ou qui sont

inertes sous conditions thermiques ou catalytiques réagissent rapidement avec d'excellents régiocontrôles. Nous pouvons citer le réarrangement aromatique de Claisen. Le réarrangement ortho-aromatique de Claisen de l'allyl phényl éther **115** s'effectue rapidement dans le DMF sous irradiation. (Schéma 4.14)⁵⁶

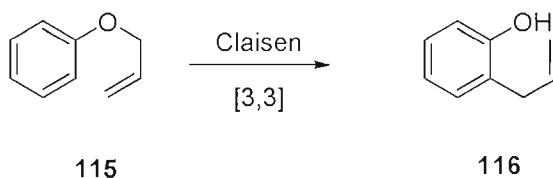


Schéma 4.14. Réarrangement ortho-aromatique de Claisen de **115**

Egalement, il est possible d'effectuer le réarrangement de Claisen en phase solide par l'emploi des micro-ondes. Sous conditions thermiques, sur résine de Merrifield, le réarrangement de Claisen de l'éther vinylique de l'acide 4-hydroxybenzoïque **117** s'effectue en 10 à 16 heures. Sous irradiation, la même réaction prend 4 à 6 minutes avec 90% de rendement. (Schéma 4.15)⁵⁷

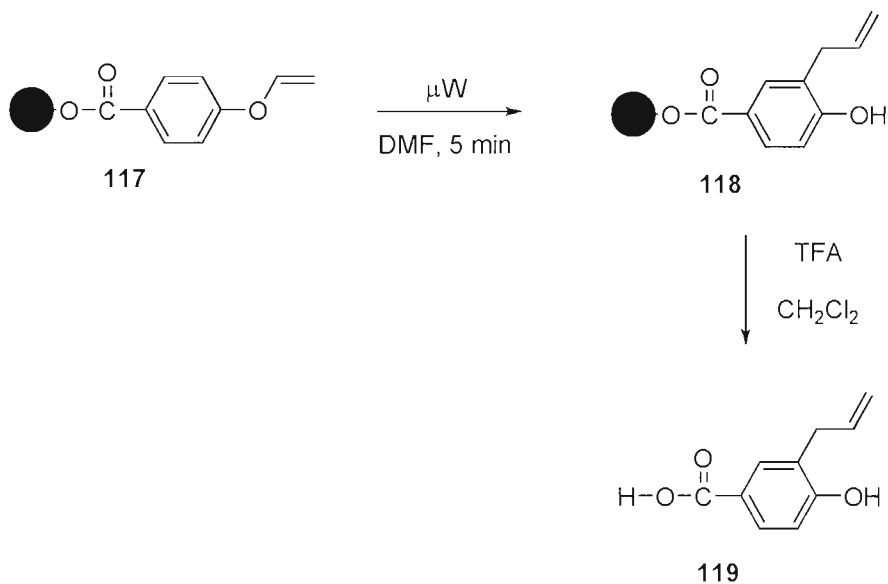


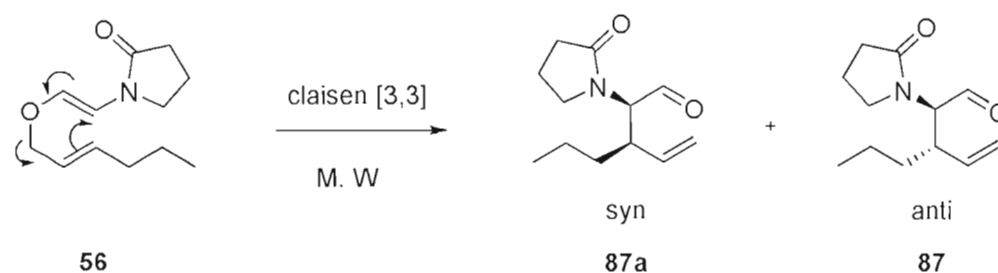
Schéma 4.15. Réarrangement de Claisen de **117** sur support solide sous irradiation micro-ondes

4.4.3 Le réarrangement de Claisen [3,3] des β -allyloxyénamides assisté par les micro-ondes

Pour la réalisation de notre étude sur le réarrangement de Claisen des β -allyloxyénamides assisté par les micro-ondes, nous avons opté pour l'emploi d'un four micro-ondes domestique. En effet, notre laboratoire n'étant pas équipé d'un four de synthèse, nous avons réalisé nos expériences préliminaires avec les moyens dont nous disposions. Cependant, l'emploi d'un four domestique ne donne pas d'indications sur les paramètres de pression et de température. Les résultats préliminaires que nous présentons dans l'étude qui suit, sont présentés sans indications de température, voir tableau 4.11.

Toutefois, nous verrons plus loin que nous avons pu réaliser nos expériences avec four micro-ondes de synthèse, dans un autre laboratoire et cela à la fin de ce projet.

Tableau 4.11
Réarrangement de **56** sous micro-ondes domestique



Entrée	Temps (min.)	Solvant	^a Syn : Anti 87a : 87	(Rend. en %)
1	3 - 5	-	20 : 80	94
2	1 - 2	H ₂ O	14 : 86	82
3	1 - 2	DMF	40 : 60	90
4	1 - 2	HOCH ₂ CH ₂ OH	10 : 90	89

^a Déterminé par RMN ¹H

Les résultats obtenus (tableau 4.11) indiquent clairement que l'on peut catalyser de manière spectaculaire le réarrangement de Claisen des β -allyloxyénamides sous micro-ondes. En

effet, les réactions de réarrangement ont pu être complétées en 1 à 2 minutes seulement avec des rendements allant de 82 à 94%. De plus, les diastéréosélections observées semblent dépendre beaucoup du solvant que l'on emploie. A noter que l'on obtient la meilleure diastéréosélection avec l'emploi de glycol, 10 : 90 (syn : anti) (entrée 4, tableau 4.11). Dans l'eau (entrée 2, tableau 4.11), la diastéréosélection est bonne également, 14 : 86 (syn : anti). Le DMF présente la diastéréosélection la plus faible (entrée 3, tableau 4.11), soit 40 : 60 (syn : anti). Notons également qu'il est possible d'effectuer la réaction sans solvant (entrée 1, tableau 4.11), avec une bonne diastéréosélection 20 : 80 (syn : anti). Toutefois, le temps de réaction est un peu plus long (3 à 4 minutes) comparativement aux réactions où l'on utilise des solvants (1 à 2 minutes).

Les caractéristiques de chauffage avec les solvants sous irradiations micro-ondes, dépendent des propriétés diélectriques des solvants employés. La capacité qu'ont les solvants pour convertir l'énergie électromagnétique des micro-ondes en énergie de chauffage à une fréquence et température donnée, est déterminée par ce que l'on appelle le facteur de perte diélectrique $\tan\delta$. Ce facteur de perte $\tan\delta$ est exprimé par la relation suivante :

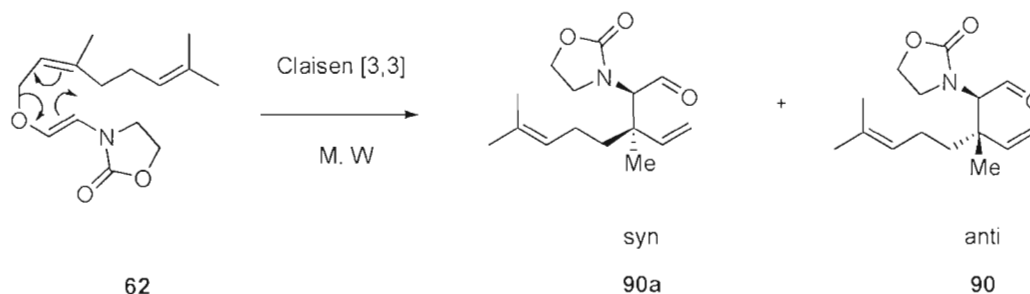
$$\tan\delta = \epsilon''/\epsilon'$$

Equation 4.1. Expression du facteur de perte diélectrique $\tan\delta$

Le terme ϵ'' désigne la perte diélectrique propre à chaque solvant, cela indique l'efficacité de la conversion de l'énergie électromagnétique des micro-ondes en énergie de chauffage. Le terme ϵ' est la constante diélectrique qui décrit la capacité des molécules à être polarisées sous l'effet d'un champ électrique. Autrement dit, un milieu réactionnel avec une valeur élevée de $\tan\delta$ rend l'absorption de l'énergie des micro-ondes par le solvant de manière plus efficace, et conséquemment l'on obtient un chauffage plus rapide. C'est la raison pour laquelle le temps d'irradiation a été plus long sans emploi de solvants (entrée 1, tableau 4.11). De la même manière les solvants où l'on a obtenu les meilleures sélections, sont certainement ceux qui possèdent un facteur de perte $\tan\delta$ le plus élevé. On serait donc en mesure de pouvoir améliorer davantage la diastéréosélectivité en testant l'emploi d'autres solvants, ceux possédant un facteur de perte $\tan\delta$ élevé.

Les résultats obtenus étant très encourageants nous avons testé l'emploi de micro-ondes sur d'autres composés, le tableau 4.12 compile les résultats obtenus pour le réarrangement de Claisen sous micro-ondes du β -allyloxyénamide **62**.

Tableau 4.12
Réarrangement de **62** initié par un four micro-ondes domestique



Entrée	Temps (min.)	Solvant	^a Syn : Anti 87a : 87	(Rend. en %)
1	5 - 7	-	86 : 14	90
2	3- 4	H ₂ O	86 : 14	94
3	3 - 4	DMF	65 : 35	88
4	2 - 3	HOCH ₂ CH ₂ OH	90 : 10	91

^a Déterminé par RMN ¹H

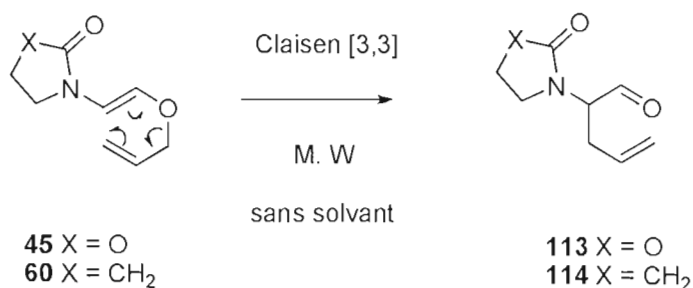
Le réarrangement de **62** sous micro-ondes nous a permis d'obtenir les composés **90** et **90a** avec de bons rendements (88-94%). De plus, le réarrangement peut être effectué sans utilisation de solvant et ne nécessite aucune purification.

Le glycol semble toujours être le solvant le plus efficace. Nous avons obtenu une sélection de 90 : 10 (syn : anti) (entrée 4, tableau 4.12). L'utilisation de l'eau ne semble pas avoir d'effet sur la diastéréosélection observée, elle est la même que sans utilisation de solvant (entrée 2, tableau 4.12). La diastéréosélection dans le DMF est beaucoup moins efficace, nous avons obtenu une diastéréosélection de 65 : 35 (syn : anti) (entrée 3, tableau 4.12).

Nous avons poursuivi avec la même procédure et sans emploi de solvants pour les composés **45** et **60**. Notons que dans ces deux cas, on ne forme pas de diastéréoisomères. Les rendements obtenus sont très bons, 92 et 96% (entrée 1 et 2, tableau 4.13). A noter

également que les composés carbonylés **113** et **114** ont été obtenus après une minute de réaction, sans solvant et sans purification.

Tableau 4.13
Réarrangement de **45** et **60** sous micro-ondes domestique

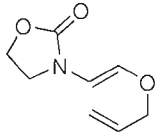
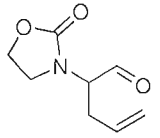
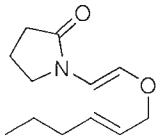
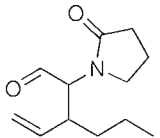
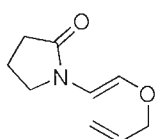
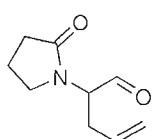
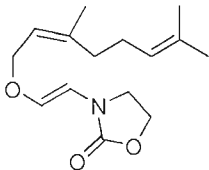
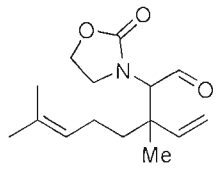


Entrée	substrat	Temps (min)	Rend. en %
1	45 X = O	0,5 - 1	113 (96)
2	60 X = CH ₂	0,5 - 1	114 (92)

Les résultats obtenus plus haut ont été réalisés dans un four micro-ondes domestique. En effet, tel que nous l'avons indiqué, nous avons voulu réaliser une étude préliminaire visant à démontrer la faisabilité de la catalyse du réarrangement de Claisen sous micro-ondes. Ces essais préliminaires ont été concluants et donc il fallait que l'on puisse avoir recours aux données de températures afin d'obtenir une reproductibilité des résultats. Nous avons eu l'opportunité à la toute fin de ce projet, de réaliser nos expériences à l'aide d'un four micro-ondes de synthèse, prêté généreusement par le Pr René Roy de l'UQAM. Ainsi nous avons pu réaliser le réarrangement des β -allyloxyénamides **45**, **56**, **60**, **62**.

Nous avons obtenu des rendements quantitatifs sur les 4 synthèses, celles-ci sont compilées dans le tableau 4.14.

Tableau 4.14
Réarrangement de Claisen de **45**, **56**, **60** et **62** sous micro-ondes de synthèse

Entrée	β -allyloxyénamides	Temps (min)	Température en °C	^a syn : anti	^b Composés carbonylés γ , δ -insaturés
1	 45	5	200	-	 113
2	 56	10	200	14 : 86	 anti 87+syn 87a
3	 60	5	200	-	 114
4	 62	15	200	86 : 14	 anti 90+syn 90a

^a Déterminé par RMN ¹H

^b Toutes les réactions ont été effectuées sans solvant et ont nécessitées aucune purification

Nous avons pu déterminer grâce à l'utilisation du four micro-ondes de synthèse, qu'après 5 minutes à 200°C, les composés **45** et **60** se réarrangent complètement. Nous avons ainsi pu, synthétiser les produits de réarrangement **113** et **114** (entrées 1 et 3, tableau 4.14), avec des rendements quantitatifs, sans purification et sans emploi de solvants.

La sélection obtenue dans le cas de la molécule **56** (entrée 2, tableau 4.14) est de 86 : 14 (anti : syn). Pour la molécule **62** (entrée 4, tableau 4.14) nous avons obtenu une sélection de 14 : 86 (anti : syn), cette sélection est la même que celle observée dans le four micro-ondes domestique. A noter que nous n'avons pas pu par manque de temps, réaliser des expériences

avec différents solvants. Toutefois ces essais nous ont permis de déterminer la température de travail à laquelle effectuer le réarrangement de Claisen. Nous pensons également qu'il est possible d'optimiser cette technique afin d'obtenir encore plus de sélectivité.

4.4.3.1 Stéréochimie des composés carbonylés γ , δ -insaturés

La stéréochimie (syn, anti) des composés carbonylés γ , δ -insaturés n'a pas été démontré par analyse structurale. En effet, nous nous sommes basés sur la théorie des états de transition, dans laquelle les configurations des doubles liaisons allyliques et vinyliques des composés β -allyloxyénamides déterminaient l'obtention des diastéréoisomères syn ou anti majoritairement. Nous avons admis qu'une β -allyloxyénamide de configuration (*E*, *E*), tel que le composé **56**, devrait mener au composé anti majoritaire. De la même manière la β -allyloxyénamide **62** possédant une configuration (*E*, *Z*), devrait mener au composé syn majoritairement. Cette hypothèse reliant stéréochimie observée et état de transition fut aussi invoquée par Buchwald dans un article important⁵⁸.

Afin d'établir hors de tout doute la stéréochimie des composés carbonylés γ , δ -insaturés anti **87** et syn **90a**, il est nécessaire de les cycliser sous forme de lactone. En effet, du fait de la libre rotation autour des deux carbones asymétriques, il n'est pas possible de les analyser en RMN 2D, et d'établir ainsi des corrélations H-H permettant de prouver objectivement la stéréochimie. Nous avons donc établi un plan de synthèse visant à cycliser les composés carbonylés γ , δ -insaturés anti **87** et syn **90a**. Voir schéma 4.16.

La première étape passe par la réduction de la fonction carbonyle du composé anti **87** par NaBH_4 , dans le but de former l'alcool **120**. Dans une deuxième étape, réaliser l'hydroboration suivi d'une hydrolyse du composé **120**, en vue d'obtenir le composé **121**. Finalement par une réaction de lactonisation du composé **121**, former la lactone correspondante **122**.

Notons que la chimiosélectivité de la réaction pourrait être faible et conduire à un mélange de **122** et **123**, qui pourrait être difficile à analyser. Si c'est le cas, une oxydation sélective à l'aide d'un composé d'iridium devrait nous permettre d'obtenir la lactone **123** avec une bonne sélectivité⁵⁹.

En analysant le spectre RMN 2D du composé **122** et/ou **123**, on serait donc en mesure de déterminer la stéréochimie syn ou anti des composés carbonylés γ , δ -insaturés.

Nous avons été en mesure de synthétiser le composé **120** par réduction de **87** en présence de NaBH_4 dans le méthanol. Le rendement en produit brut est de 94%. Encouragés par ce résultat, nous avons poursuivi la synthèse en tentant une hydroboration suivi d'une oxydation du composé **120**. À température de la pièce, nous avons observé une forte dégradation du produit. Espérant diminuer la dégradation, nous avons tenté la réaction à 0°C . Malheureusement, la même dégradation fut observée. Par manque de temps, nous n'avons pu poursuivre plus avant cette séquence de réaction.

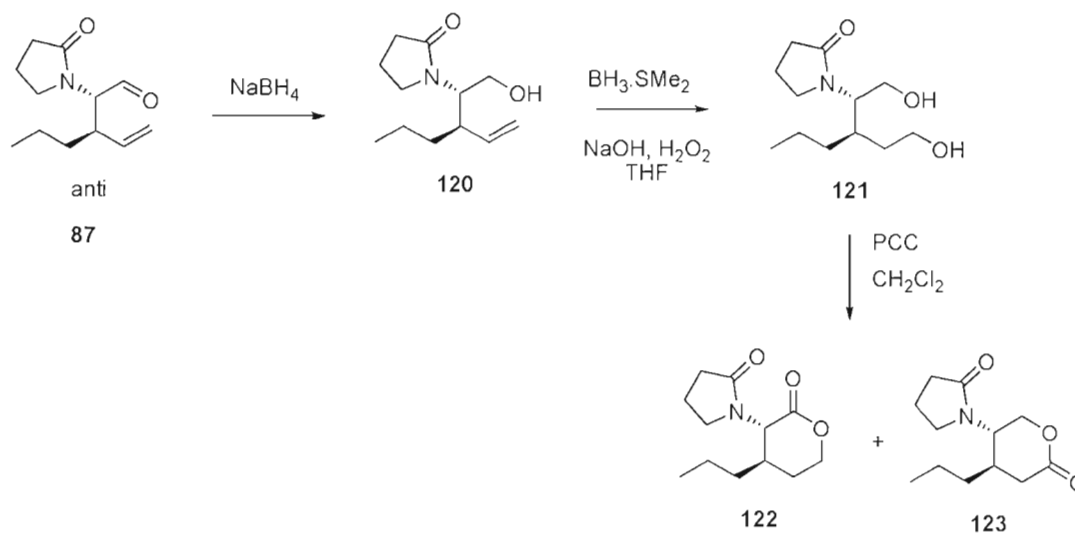


Schéma 4.16. Lactonisation du composé carbonylé γ,δ -insaturés anti **87**

4.4.4 Conclusion

Nous avons vu que les micro-ondes permettent d'accélérer le réarrangement de Claisen des β -allyloxyénamides. Il a également été possible d'améliorer la diastéréosélectivité du réarrangement, tout en limitant la formation de produits secondaires. Le réarrangement de Claisen sous micro-ondes constitue donc une voie prometteuse permettant l'obtention de précurseurs d'acides aminés non naturels de manière diastéréosélective.

Nous avons vu également que les solvants employés lors du réarrangement de Claisen des β -allyloxyénamides sous micro-ondes, avaient un impact sur la diastéréosélectivité, qui selon nous, est fonction du facteur de perte diélectrique $\tan\delta$ du solvant employé. Des essais futurs pourraient être l'emploi de différents solvants en vue d'améliorer davantage la sélectivité, également l'emploi de différentes températures et, en faisant varier le temps d'irradiations. Également, dans le but d'obtenir une version énantiosélective du réarrangement de Claisen des β -allyloxyénamides, une étude pourrait consister en l'emploi de catalyseurs chiraux pour effectuer le réarrangement.

CHAPITRE V

CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES FUTURES

L'approche basée sur des réactions de couplage cuivré que nous avons développée s'est révélée synthétiquement utile pour la préparation stéréosélective des deux genres inédits de substrats, soit les β -iodoénamides et les β -allyloxyénamides. Ces composées conservent la configuration spatiale des produits de départ, confirmant ainsi qu'un processus catalytique est impliqué dans le mécanisme réactionnel, plutôt qu'une simple substitution nucléophile d'halogène.

Lors de l'optimisation de la synthèse des β -allyloxyénamides, nous avons vu que la nature du complexe cuivre-ligand (DMEDA) avait un rôle primordial dans la catalyse de la réaction. Nous avons été en mesure de synthétiser sept modèles de β -allyloxyénamides avec d'excellents rendements. Toutefois, nous avons vu que cette méthodologie était inefficace avec l'emploi du phénol. Des essais futurs devraient viser à tester l'emploi d'alcools aromatiques substitués par des groupements électro-donneurs afin d'accroître le caractère nucléophile de l'alcool.

L'étude du réarrangement de Claisen des β -allyloxyénamides a permis de démontrer que l'emploi de micro-ondes permettait d'augmenter la rapidité et la sélectivité du réarrangement de ces derniers. Nous avons ainsi pu synthétiser quatre modèles inédits de composés carbonylés γ , δ -insaturés. Notons que plusieurs variables telles que le solvant et la température, n'ont pas été optimisées. Des essais futurs devraient viser l'optimisation des conditions réactionnelles afin d'accroître la diastéréosélectivité observée.

Ce travail a permis de confirmer la viabilité globale de la stratégie de synthèse conçue pour préparer, de façon stéréosélective, des composés carbonylés γ , δ -insaturés qui pourraient conduire ultimement à la formation d'acides aminés non naturels.

La prochaine étape de ce projet sera l'optimisation des conditions réactionnelles afin d'atteindre une bonne diastéréosélectivité lors de la préparation desdits composés carbonylés. Une des suites de ces travaux pourrait être la conception d'une version énantioselective du réarrangement de Claisen de β -allyloxyénamides à l'aide de catalyseurs chiraux.

Également, une des suites devrait être l'élucidation hors de tout doute de la stéréochimie (syn, anti) des composés carbonylés γ , δ -insaturés par analyse structurale, notamment par RMN 2D.

Enfin, nous avons élaboré une nouvelle voie synthétique qui laisse entrevoir de nombreuses possibilités de développement prometteuses. En appliquant cette stratégie de synthèse, des acides aminés non naturels seront en mesure d'être préparés par voie catalytique, de façon stéréosélective, en utilisant des produits de départ simples et peu coûteux comme les amides, le (*E*)-diiodoéthène et des alcools allyliques. De plus, tout ceci est réalisé dans des conditions douces, sans l'intervention de produits chimiques dangereux, et avec un minimum d'émissions de vapeur nocives pour l'environnement. Il s'agit donc d'une méthode respectant plusieurs exigences du principe de la chimie verte.

CHAPITRE VI

PARTIE EXPÉRIMENTALE

6.1 Remarques générales

Les solvants utilisés pour effectuer les réactions ont été distillés sur un agent desséchant et ils sont rapportés dans le tableau 6.1.

Tableau 6.1

Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs

Solvant	Agents desséchant
Acétone	K_2CO_3
Dichlorométhane	P_2O_5
Chloroforme	K_2CO_3
Hexane	CaH_2
Méthanol	Mg
THF, Benzène, Toluène, DME	Na, benzophénone

Toutes les réactions ont été effectuées en utilisant de la verrerie séchée à l'étuve à une température maintenue entre 60 à 70 °C pendant au moins 8 h. Les produits commercialement disponibles ont été achetés chez Aldrich. Ceux-ci ont été utilisés sans purification.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées en utilisant des plaques de gel de silice 60 F254 Merck. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants : lampe UV, iode, solution aqueuse d'acide phosphomolybdique (PMA). Les chromatographies éclair sur colonne ont été effectuées avec de la silice Silicycle 230-400 mesh (40-63 microns) en éluant avec des solvants préalablement distillés. Comme nos produits sont majoritairement insaturés, ils peuvent se dégrader dans la colonne à cause des sites acides de la silice. On a effectué un prétraitement de cette dernière dans le but de neutraliser ces sites acides. Le prétraitement consiste à faire une suspension de la silice dans une solution de triéthylamine (1%) dans l'hexane. Par la suite la triéthylamine est élué de la colonne avec l'hexane.

Tous les spectres de résonance magnétique ont été faits à l'aide d'un appareil Varian 200 MHz ou 300 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (δ) par rapport à une référence interne provenant du solvant résiduel non deutéré. Les constantes de couplages sont exprimées en Hertz. La multiplicité des spectres RMN ^1H a été décrite par les abréviations suivantes : s (singulet), d (doublet), dd (doublet de doublet), t (triplet), t (triplet de doublet), q (quadruplet), m (multiplet). Les spectres infrarouges (IR) des liquides et des solides ont été obtenus en utilisant un spectrophotomètre Impact 420 de Nicolet. Les liquides reposaient entre deux pastilles de chlorure de sodium tandis que pour les solides, une pastille était fabriquée avec du bromure de sodium. Les bandes d'absorption importantes sont exprimées en cm^{-1} .

Les chromatographies en phase gazeuse avec détecteur de spectrométrie de masse à basse résolution (CPG-SMBR) ont été effectuées à l'aide d'un Agilent 6890N avec détecteur de masse à impact électronique.

Les spectres de masse haute résolution ont été enregistrés sur un système CLHP (HPLC) 1200 en utilisant un détecteur TOF 6210 de la compagnie Agilent Technologies. Les points de fusion (PF) ont été mesurés sur un appareil Electrothermal et ne sont pas corrigés.

6.2 Modes opératoires

(*E*)-diiodoéthène (**14**)



Dans un ballon de 1L on place 30 g (118 mmol) de I_2 , 42 g d'alumine activée (Al_2O_3 , Brockman I basique), un barreau magnétique et 750 mL d'hexane. Cette solution est soumise à un bullage d'acétylène gazeux pendant 3h. L'acétylène est préalablement séché en faisant passer le flux gazeux dans un tube contenant du sulfate de calcium anhydre (Drierite). Ensuite, on ferme le ballon et on agite durant 12h. On filtre et on concentre sous vide. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie éclair en utilisant l'hexane comme éluant. On obtient 10 g (30%) d'un solide légèrement jaune. On a constaté que le rendement peut être doublé si on effectue 3 fois la séquence impliquant le passage d'acétylène suivi par l'agitation du mélange réactionnel pendant 12h.

RMN 1H , δ (ppm, $CDCl_3$), J (Hz) : 7,09 (2H, s, ICHCHI)

RMN ^{13}C , δ (ppm, $CDCl_3$) : 80,42

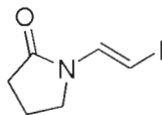
IR (pur), ν (cm^{-1}): 2900 (m), 1727 (s)

SMBR (m/z, intensité relative) : 280 (M^+ , 100), 253 (M^+ - Iode, 68), 26 ($CHCH^+$, 8)

6.3 Procédure générale pour la synthèse de β -iodovinylénamides

Dans un tube à essai de 15 mL on place 3 mmol d'amide, 4,2 mmol (1,18g) de (*E*)-diiodoéthène, 6 mmol (1,95g) de Cs_2CO_3 , 0,4 mmol (76mg) de CuI (13% molaire), 0,6 mmol (53mg) de DMEDA (20% molaire), un barreau magnétique et 3,6 mL de THF anhydre. On ferme le tube à essai sous atmosphère inerte à l'aide d'un sac gonflé avec N_2 . On le place dans un bain d'huile à 55°C. Le mélange est agité pendant 24h à 55°C. On amène à t.p., on ajoute 10 mL de CH_2Cl_2 et on filtre. On concentre sous vide. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie éclair en utilisant un gradient d'acétate d'éthyle (0-40%) dans l'hexane.

3-((E)-2-Iodovinyl)-pyrrolidin-2-one (30)



Rend. 75%

Solide jaune. PF: 85-87°C

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 2,35 (2H, m, J = 8, J = 7, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2,40 (2H, t, J = 8, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 3,46 (2H, t, J = 7, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 5,3 (1H, d, J = 14, NCHCHI), 7,5 (1H, d, J = 14, NCHCHI)

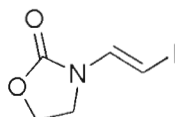
RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 17,5, 30,48, 44,7, 55,4, 134,7, 172,4

IR (pur), ν (cm^{-1}): 3062 (s), 2959 (t), 2884 (s), 1690 (large), 1611 (s)

SMBR (m/z, intensité relative): 237 (M^+ , 87), 110 (M^+ - Iode, 100)

SMHR: calculée pour $\text{C}_6\text{H}_8\text{INO}$: 236,965, trouvée : 236,965

1-((E)-2-Iodovinyl)-oxazolidin-2-one (31)



Rend. 94%

Solide jaune pâle. PF: décompose à 71°C

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 3,69 (2H, t, J = 8, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4,40 (2H, t, J = 8, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5,21 (1H, d, J = 14, NCHCHI), 7,23 (1H, d, J = 14, NCHCHI)

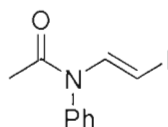
RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 42, 53,1, 62,6, 134,6, 154,4

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3078 (s), 2982 (m), 1762 (large), 1611 (s)

SMBR (m/z, intensité relative): 239 (M^+ , 58), 112 (M^+ - Iode, 100)

SMHR: calculée pour $\text{C}_5\text{H}_6\text{INO}_2$: 238,944, trouvée : 238,944

1-((E)-2-Iodovinyl)-1-phenylacetamide (32)



Rend. 90%

Solide jaune. PF: 103-104°C

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,8 (3H, s, CH_3), 4,75 (1H, d, J = 14, NCHCH_2I), 7,14 (2H, m, CH aromatiques), 7,42 (3H, m, CH aromatiques), 8,10 (1H, d, J = 14, NCHCH_2I)

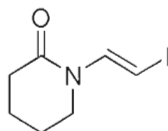
RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 23,0, 58,3, 128,9, 129,5, 130,6, 138,6, 168,0

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3060 (d), 1676 (large), 1591 (s)

SMBR (m/z, intensité relative): 287 (M^+ , 7), 160 (M^+ - Iode, 160)

SMHR: calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{INO}$: 286,981, trouvée : 286,981

1-((E)-2-Iodovinyl)-piperidin-2-one (33)



Rend. 61%

Solide jaune. PF: décompose à 140°C

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,83 (4H, m, J = 6, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2,45 (2H, t, J = 6, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 3,38 (2H, t, J = 6, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 5,4 (1H, d, J = 14, NCHCH_2), 8,0 (1H, d, J = 14, NCHCH_2)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 20,6, 22,5, 32,9, 45,1, 55,3, 137,7, 167,9

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3073 (s), 2872-2948 (m), 1646 (large), 1600 (large)

SMBR (m/z, intensité relative) : 251 (M^+ , 27), 124 (M^+ - Iode, 100)

SMHR: calculée pour $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{INO}$: 250,981, trouvée : 250,981

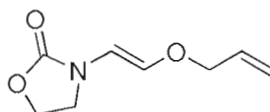
6.3.1 Synthèse des β -allyloxyénamides

Les β -allyloxyénamides obtenus sont moins stables que les β -iodoénamides, généralement, après 8h à 48h à 5°C des impuretés sont détectées par RMN ^1H . Comme nos laboratoires ne sont pas dotés de l'équipement pour réaliser des analyses SMHR, l'obtention de ces analyses dans un court délai s'avère donc impossible. Des travaux futurs sont envisagés visant à la stabilisation de ces produits afin d'être en mesure de les analyser par SMHR.

6.3.2 Procédure générale de synthèse des β -allyloxyénamides

Dans un tube à essai de 15 mL, on place 1 éq. d'iodovinylénamide, 2,5 éq. d'alcool allylique anhydre, 4 éq. de Cs_2CO_3 , 0,5 éq. de CuI , 0,8 éq. de DMEDA, un barreau magnétique et 0,5 mL de THF anhydre par mmol d'iodovinylénamide. On ferme le tube à essai sous atmosphère inerte à l'aide d'un sac gonflé avec N_2 . On le place dans un bain d'huile à 55°C . Le mélange est agité pendant 24h à 55°C . On amène à t.p., on ajoute 10 mL de CH_2Cl_2 et on filtre. On concentre sous vide. Le produit brut est ensuite purifié par chromatographie éclair en utilisant un gradient d'acétate d'éthyle (0-40%) dans l'hexane.

3-((E)-2-(allyloxy)vinyl)oxazolidin-2-one (45)



Rend. 90%

Huile jaune

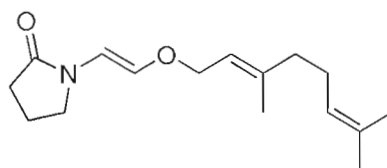
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 3,54 (2H, t, J = 8, CH_2N), 4,10 (2H, d, J = 5,5, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 4,32 (2H, t, J = 8, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5,2 (1H, m, J = 12, J = 2, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 5,3 (1H, m, J = 2, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 5,8 (1H, m, J = 12, J = 5,5 $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 6,0 (1H, d, J = 12, NCHCHOCH_2), 6,33 (1H, d, J = 12, NCHCHOCH_2)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 43,4, 62,3, 71,5, 108,9, 118,1, 133,2, 135,5, 155,8

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 2984-3478 (large), 2250 (s), 1753 (large)

SMBR (m/z, intensité relative) : 141 ($\text{M}^+ - 28$, 10), 140 ($\text{M}^+ - 29$, 78)

1-((1E)-2-((E)-3,7-Dimethylocta-2,6-dienyloxy)vinyl) pyrrolidin-2-one (51)



Rend. 92%

Huile jaune

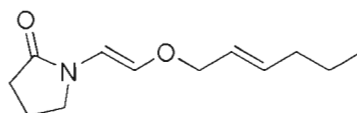
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,55 (3H, s, $\text{CHCCH}_3\text{CH}_3$), 1,63 (6H, s, $\text{CHCCH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCCH}_3\text{CH}_3$), 2,09 (6H, m, $\text{CHCCH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2,42 (2H, t, J = 7, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 3,37 (2H, t, J = 7, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 4,18 (2H, d, J = 7, $\text{OCH}_2\text{CHCCH}_3\text{CH}_2$), 5,03 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CHCCH}_3\text{CH}_3$), 5,32 (1H, t, J = 7, $\text{OCH}_2\text{CHCCH}_3\text{CH}_2$), 6,30 (1H, d, J = 12, NCHCHO), 6,60 (1H, d, J = 12, NCHCHO)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 16,7, 17,7, 17,8, 25,8, 26,4, 30,9, 39,6, 45,8, 66,8, 107,8, 119,3, 123,9, 131,8, 136,7, 141,6, 172,5

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3371 (large), 3095 (d), 2876-2965 (large), 1692 (large)

SMBR (m/z, intensité relative) : 263 (M^+ , 5), 98 (100)

1-((1E)-2-((E)-hex-2-enyloxy)vinyl)pyrrolidin-2-one (56)



Rend. 94%

Huile jaune

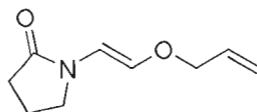
RMN ^1H , δ (ppm, C_6D_6), J (Hz) : 0,74 (3H, t, J = 7, CH_3), 1,20 (4H, m, J = 7, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,88 (4H, m, J = 7, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2,65 (2H, t, J = 7, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 3,93 (2H, d, J = 5, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{O}$), 5,49 (2H, m, J = 5, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{O}$), 6,13 (1H, d, J = 12, NCHCHO), 6,90 (1H, d, J = 12, NCHCHO)

RMN ^{13}C , δ (ppm, C_6D_6), J (Hz) : 13,6, 17,3, 22,3, 30,3, 34,4, 44,9, 70,7, 108,5, 125,7, 134,7, 135,8, 171,4

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3464 (large), 2871 - 2959 (large), 1686 (large)

SMBR (m/z, intensité relative) : 181 (M^+ - 28, 19), 180 (M^+ - 29, 100)

(E)-1-(2-(allyloxy)vinyl)pyrrolidin-2-one (60)



Rend. 90%

Huile jaune

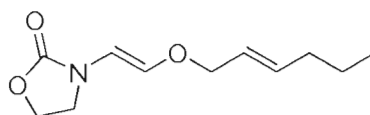
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 2,09 (2H, q, J = 8, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,35 (2H, t, J = 8, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,35 (2H, t, J = 8, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4,21 (2H, d, J = 8, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 5,2 (1H, m, J = 12, J = 2, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 5,3 (1H, m, J = 2, $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 5,9 (1H, m, J = 12, J = 5,5 $\text{OCH}_2\text{CHCH}_2$), 6,33 (1H, d, J = 12, NCHCHOCH_2), 6,66 (1H, d, J = 12, NCHCHOCH_2)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 17,5, 30,7, 45,6, 70,9, 108,3, 117,8, 133,1, 136,2, 172,3

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 2984-3478 (large), 2250 (s), 1753 (large)

SMBR (m/z , intensité relative) : 139 ($M^+ - 28$, 100), 138 ($M^+ - 29$, 100)

3-((E)-2-((E)-hex-2-enyloxy)vinyl)oxazolidin-2-one (61)



Rend. 88%

Huile jaune

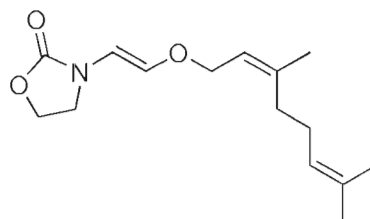
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,9 (3H, t, J = 8, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{O}$), 1,41 (2H, st, J = 8, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{O}$), 2,18 (2H, q, J = 8, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{O}$), 3,6 (2H, t, J = 8, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$), 4,18 (2H, d, J = 8, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{O}$), 4,42 (2H, t, J = 8, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$), 5,6 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{O}$), 5,79 (1H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCHCH}_2\text{O}$), 6,2 (1H, d, J = 12, NCHCHO), 6,41 (1H, d, J = 12, NCHCHO)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 14,1, 22,3, 34,9, 43,8, 62,5, 71,9, 108,8, 124,6, 135,8, 136,5, 155,9

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3464 (large), 2871 - 2959 (large), 1686 (large)

SMBR (m/z , intensité relative) : 183 ($M^+ - 28$, 18), 182 ($M^+ - 29$, 100)

3-((E)-2-((Z)-3,7-dimethylocta-2,6-dienyloxy)vinyl)oxazolidin-2-one (62)



Rend. 91%

Huile jaune

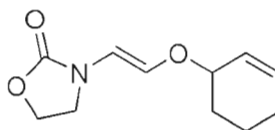
RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,55 (3H, s, $\text{CHCCH}_3\text{CH}_3$), 1,63 (3H, s, $\text{CHCCH}_3\text{CH}_3$), 1,72 (3H, s, $\text{CHCCH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCCH}_3\text{CH}_3$), 2,02 (4H, m, $\text{CHCCH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,60 (2H, t, J = 7, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$), 4,14 (2H, d, J = 7, $\text{OCH}_2\text{CHCCH}_3\text{CH}_2$), 4,4 (2H, t, J = 7, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$), 5,03 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CHCCH}_3\text{CH}_3$), 5,33 (1H, t, J = 7, $\text{OCH}_2\text{CHCCH}_3\text{CH}_2$), 6,18 (1H, d, J = 12, NCHCHO), 6,38 (1H, d, J = 12, NCHCHO)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 17,8, 23,7, 25,9, 26,8, 33,5, 44,0, 62,1, 66,6, 107,9, 120,2, 123,8, 132,3, 136,7, 142,1, 156,5

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3345 (large), 2966 - 2871 (large), 1683 (large)

SMBR (m/z, intensité relative) : 265 (M^+ , 5), 129 (100)

(E)-3-(2-(cyclohex-2-enyloxy)vinyl)oxazolidin-2-one (63)



Rend. 89%

Solide blanc. PF : 58-60°C

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,6 (2H, m, $\text{OCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 1,8 (2H, m, $\text{OCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 2,05 (2H, m, $\text{OCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 3,61 (2H, t, J = 8, $\text{OCONCH}_2\text{CH}_2$), 4,2 (1H, m, $\text{OCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 4,42 (2H, t, J = 8, $\text{OCONCH}_2\text{CH}_2$), 5,78 (1H, m, $\text{OCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 5,97 (1H, m, $\text{OCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$), 6,1 (1H, d, J = 12, NCHCHO), 6,5 (1H, d, J = 12, NCHCHO)

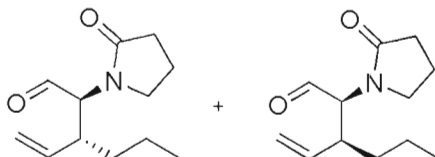
RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 19,6, 25,5, 28,2, 43,8, 62,3, 74,5, 111, 126,4, 133,1, 135, 156,5

IR (pur), ν (cm^{-1}) : 3464 (large), 2871 - 2959 (large), 1686 (large)

SMBR (m/z, intensité relative) : 181 (M^+ - 28, 19), 180 (M^+ - 29, 100)

6.4 Synthèse des composés carbonylés γ , δ -insaturés

Anti-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-3-vinylhexanal (**87**) + *Syn*-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-3-vinylhexanal (**87a**)



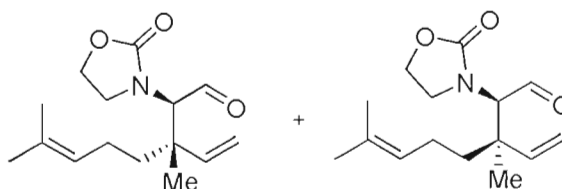
Dans un four micro-ondes de synthèse, on place la β -allyloxyénamide **56** (50 mg, 0,24 mmol). La température est fixée à 200°C pendant 10 minutes. Les produits **87** et **87a** sont obtenus avec une diastéréosélection (anti : syn) de 6 : 1.

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 0,84 (3H, t, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CHCHCH}_2$), 1,35 (4H, m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CHCHCH}_2$), 2,01 (2H, m, $\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,4 (2H, m, $\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,3 (1H, m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CHCHCH}_2$), 3,44 (2H, m, $\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4,52 (1H, d, J = 8, NCHCHO), 5,13 (2H, m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CHCHCH}_2$), 5,72 (1H, m, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CHCHCH}_2$), 9,67 (1H, s, NCHCHO)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 14,1, 18,4, 19,3, 30,7, 34, 43,1, 45, 63,2, 119,3, 137,9, 176,4, 199,2

SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2^+$
(M+H) $^+$: 209,1406; trouvée: 209,1416 (déviation: 4,68 ppm)

Anti-3,7-dimethyl-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-vinyloct-6-enal (**90**) + *Syn*-3,7-dimethyl-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-vinyloct-6-enal (**90a**)



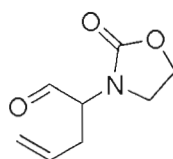
Dans un four micro-ondes de synthèse, on place la β -allyloxyénamide **62** (50 mg, 0,189 mmol). La température est fixée à 200°C pendant 10 minutes. Les produits **90** et **90a** sont obtenus avec une diastéréosélection (anti : syn) de 1 : 4.

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,18 (2H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{CCHCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 1,3 (3H, s, CH_3CCHCHO), 1,57 (3H, s, $\text{CH}_3\text{CH}_3\text{CCH}$), 1,63 (3H, s, $\text{CH}_3\text{CH}_3\text{CCH}$), 1,97 (2H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CCHCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 3,6 (2H, t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCO}$), 4,27 (2H, t, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCO}$), 4,4 (1H, d, NCHCHO), 5,04 (1H, t, $(\text{CH}_3)_2\text{CCH}$), 5,2 (2H, m, CCHCH_2), 5,8 (1H, m, CCHCH_2), 9,78 (1H, s, NCHCHO)

RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 17,5, 19,3, 20,9, 22,03, 25,5, 38,7, 43,2, 62,5, 68,46, 115,2, 123,4, 132,1, 141,7, 160, 198,1

SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3^+$
($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 265,1661; trouvée: 265,1678 (déviaton: 6,33 ppm)

2-(2-oxooxazolidin-3-yl)pent-4-enal (**113**)

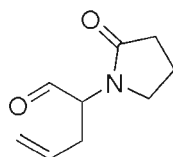


La β -allyloxyèncarbamate **45** (40 mg, 0,236 mmol) est dissoute dans le dichlorométhane (5 mL) à 0°C, et une solution de triisobutylaluminium (1 M dans l'hexane, 0,5 mL) a été ajoutée. On place ensuite le mélange réactionnel sous agitation et dans un bain d'huile à 90°C pendant 12 minutes. On transfère le milieu réactionnel dans une solution d'acide chlorhydrique (1 M, 3 mL). Les phases organiques sont extraites et lavées par une solution de chlorure de sodium, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit **113** (35 mg) a été obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 88%, sans aucune purification.

Le produit **113** peut être synthétisé sous micro-ondes et sans solvant, à 200°C pendant 5 minutes. Le produit **113** est obtenu sans aucune purification.

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 2,38 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}$), 2,74 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}$), 3,52 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$), 4,4 (3H, m, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CHNCOOCH}_2$), 5,17 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}$), 5,8 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}$), 9,61 (1H, s, NCHCHO)
 RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 30,2, 41,9, 61,2, 62,3, 118,9, 132,8, 158,4, 198,1
 SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3^+$
 $(\text{M}+\text{H})^+$: 169,0737; trouvée: 169,0739 (déviaton: 2 ppm)

2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)pent-4-enal (**114**)



Le β -allyloxyénamide **60** (40 mg, 0,24 mmol) est dissoute dans le dichlorométhane (5 mL) à 0°C , et une solution de triisobutylaluminium (1 M dans l'hexane, 0,5 mL) a été ajoutée. On place ensuite le mélange réactionnel sous agitation et dans un bain d'huile à 90°C pendant 12 minutes. On transfère le milieu réactionnel dans une solution d'acide chlorhydrique (1 M, 3 mL). Les phases organiques sont extraites et lavées par une solution de chlorure de sodium, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. Le produit **114** (36 mg) a été obtenu sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 90%, sans aucune purification.

Le produit **114** peut être synthétisé sous micro-ondes et sans solvant, à 200°C pendant 5 minutes. Le produit **114** est obtenu sans aucune purification.

RMN ^1H , δ (ppm, CDCl_3), J (Hz) : 1,98 (2H, m, $\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,38 (2H, m, $\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,50 (1H, t, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}$), 2,70 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}$), 3,3 (2H, m, $\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4,6 (1H, dd, NCHCHO), 5,1 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}$), 5,7 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}$), 9,58 (1H, s, NCHCHO)
 RMN ^{13}C , δ (ppm, CDCl_3) : 18,6, 30,8, 31, 44,3, 60,1, 119,4, 133,8, 176,9, 198,1
 SMHR : ESI-orbitrap (Mode d'acquisition positif); masse calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2^+$
 $(\text{M}+\text{H})^+$: 167,0945; trouvée: 167,0946 (déviaton: 0,57 ppm)

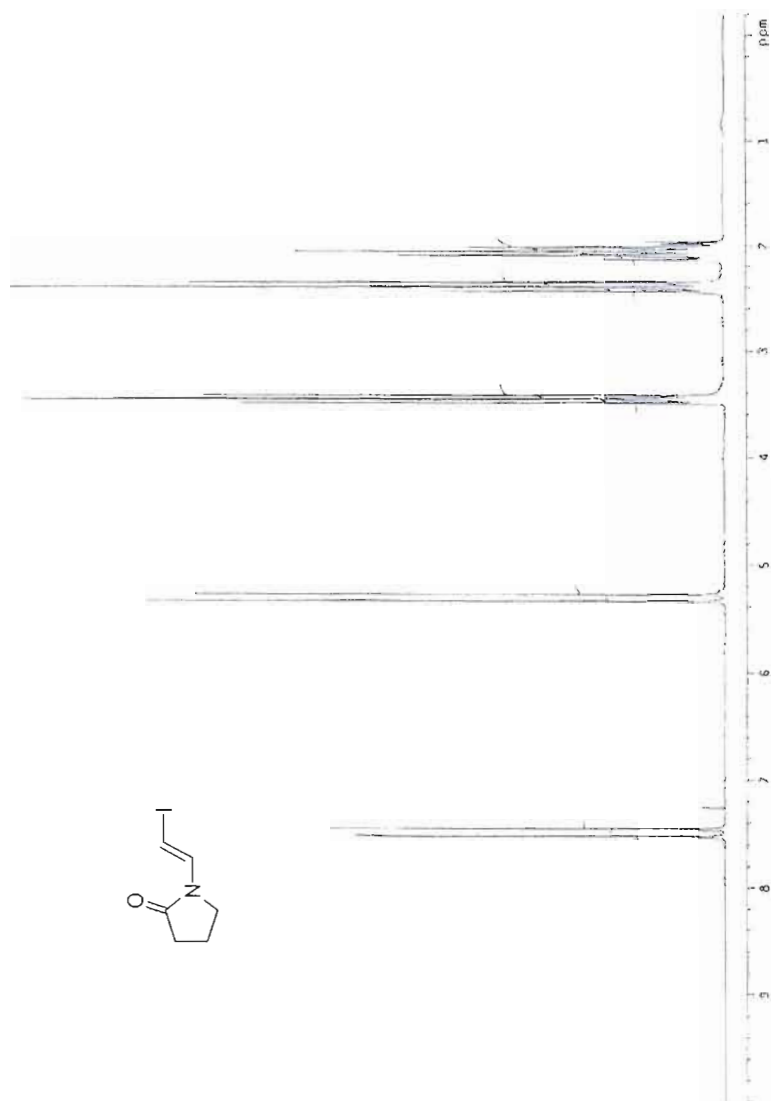
APPENDICE A

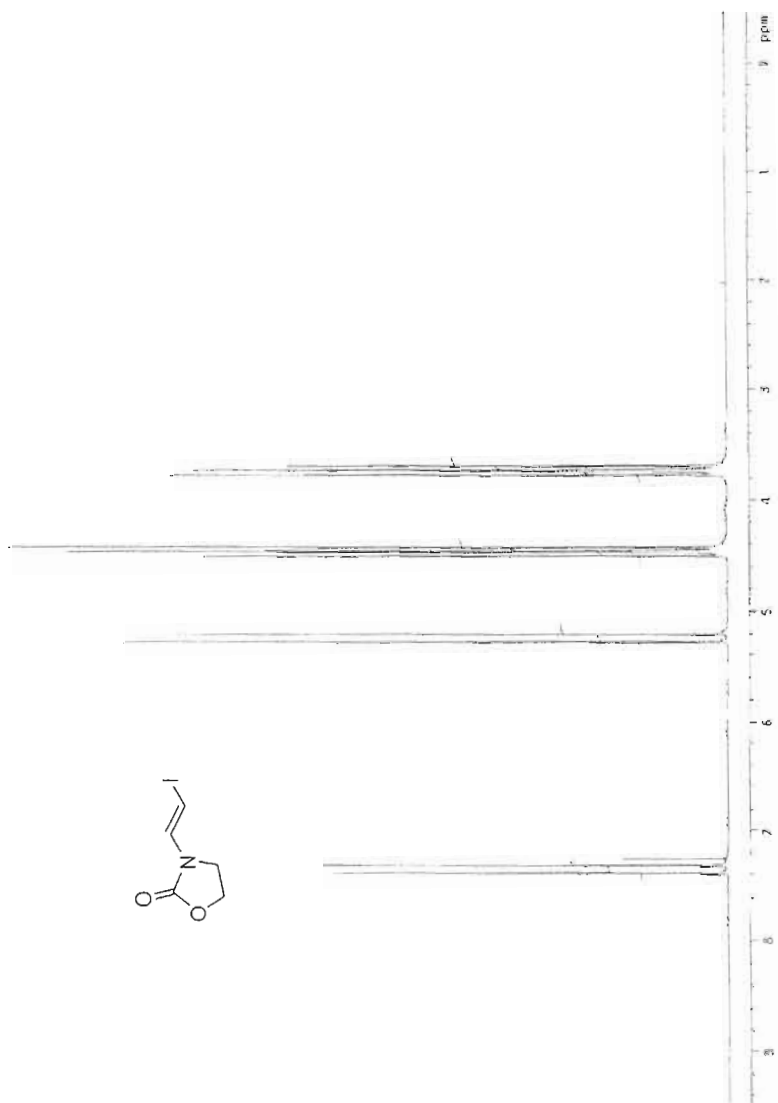
SPECTRES RMN ^1H

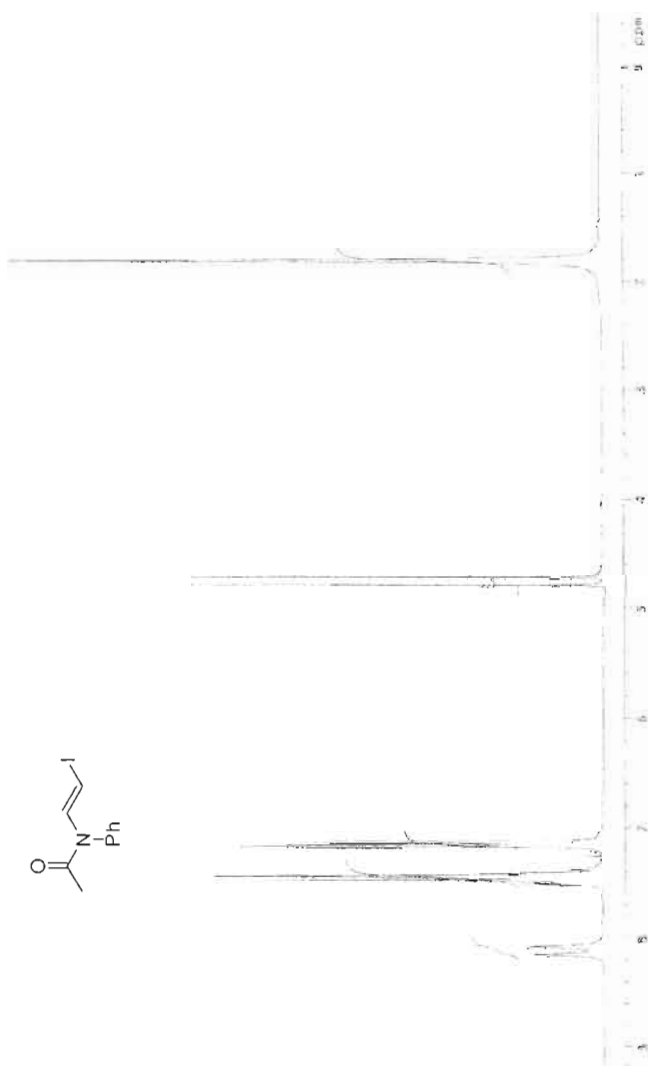
Les spectres RMN ^1H sont présentés selon l'ordre de parution dans le texte.

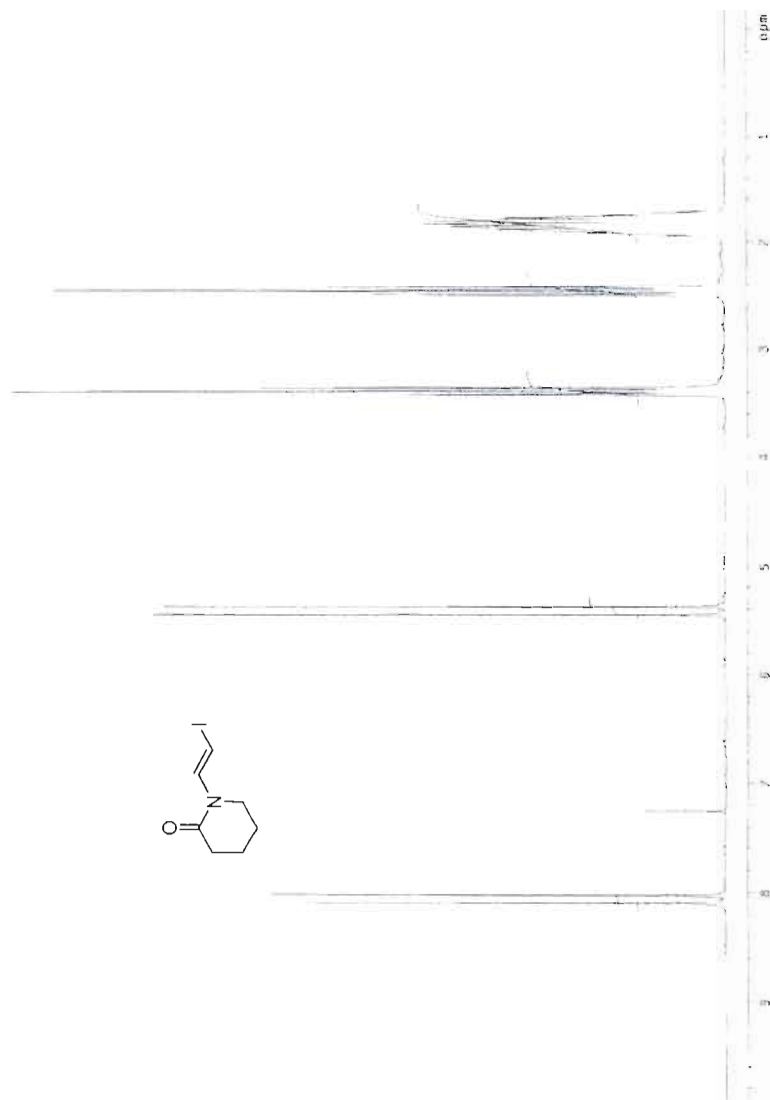
Tous les spectres des composés analysés ont été enregistrés dans le chloroforme deutéré, excepté pour le composé **56**, où il y a eu utilisation de benzène deutéré

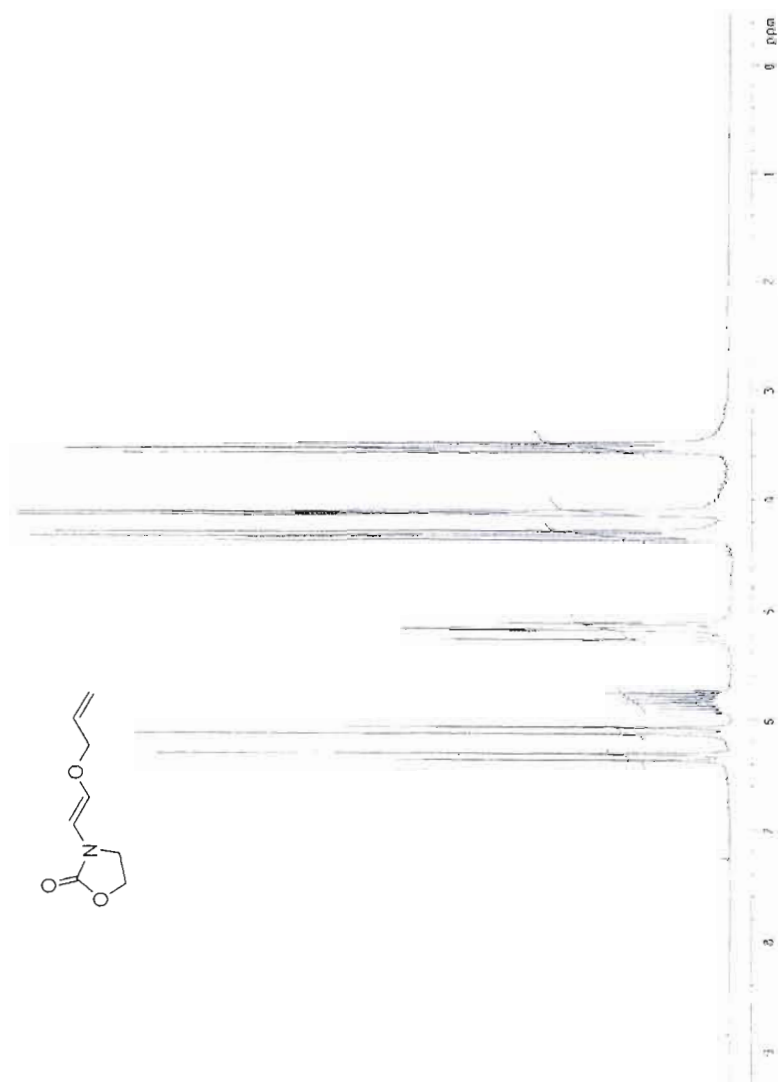
3-((E)-2-Iodovinyl)-pyrrolidin-2-one (30)



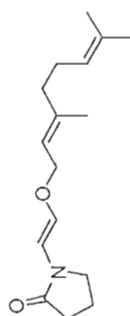
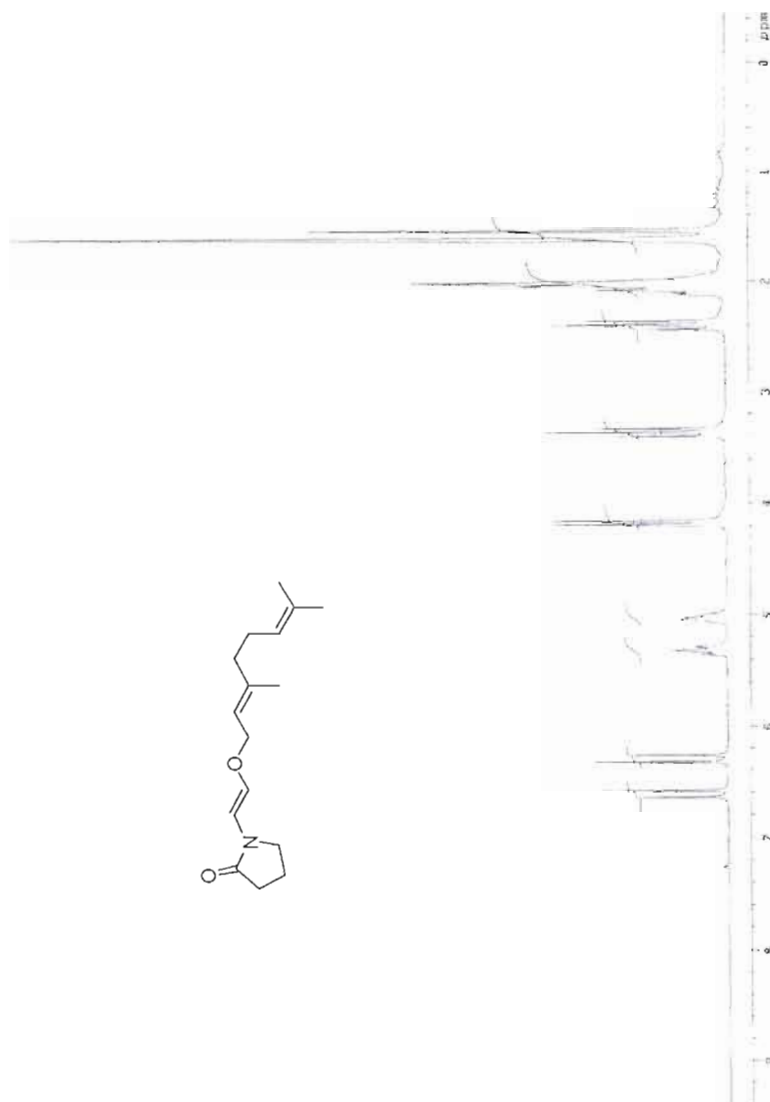
1-((E)-2-Iodovinyl)-oxazolidin-2-one (31)

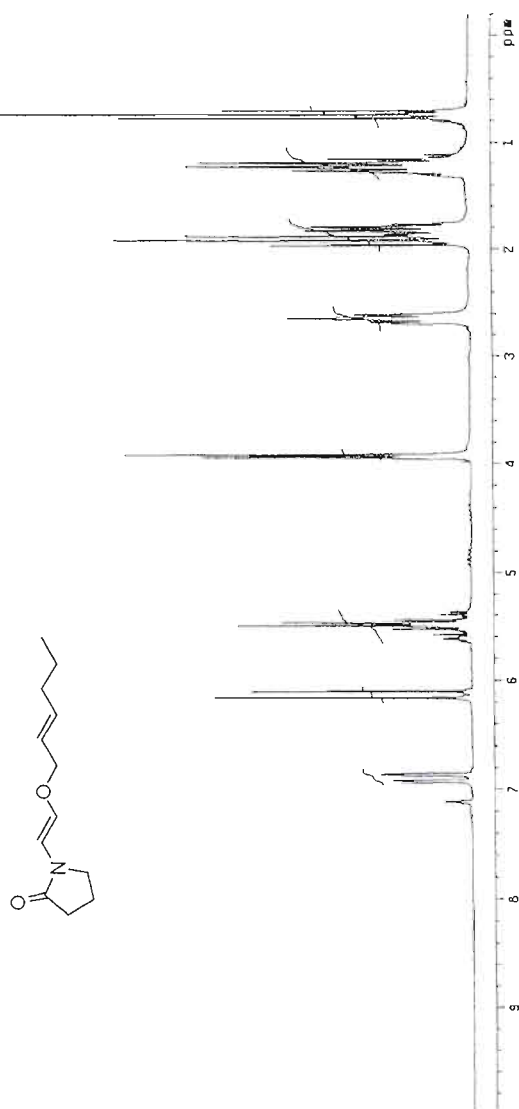
1-((E)-2-Iodovinyl)-1-phenylacetamide (32)

1-((E)-2-Iodovinyl)-piperidin-2-one (33)

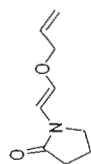
3-((E)-2-(allyloxy)vinyl)oxazolidin-2-one (45)

1-((1E)-2-((E)-3,7-Dimethylocta-2,6-dienyloxy)vinyl) pyrrolidin-2-one (51)

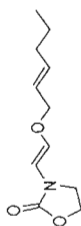
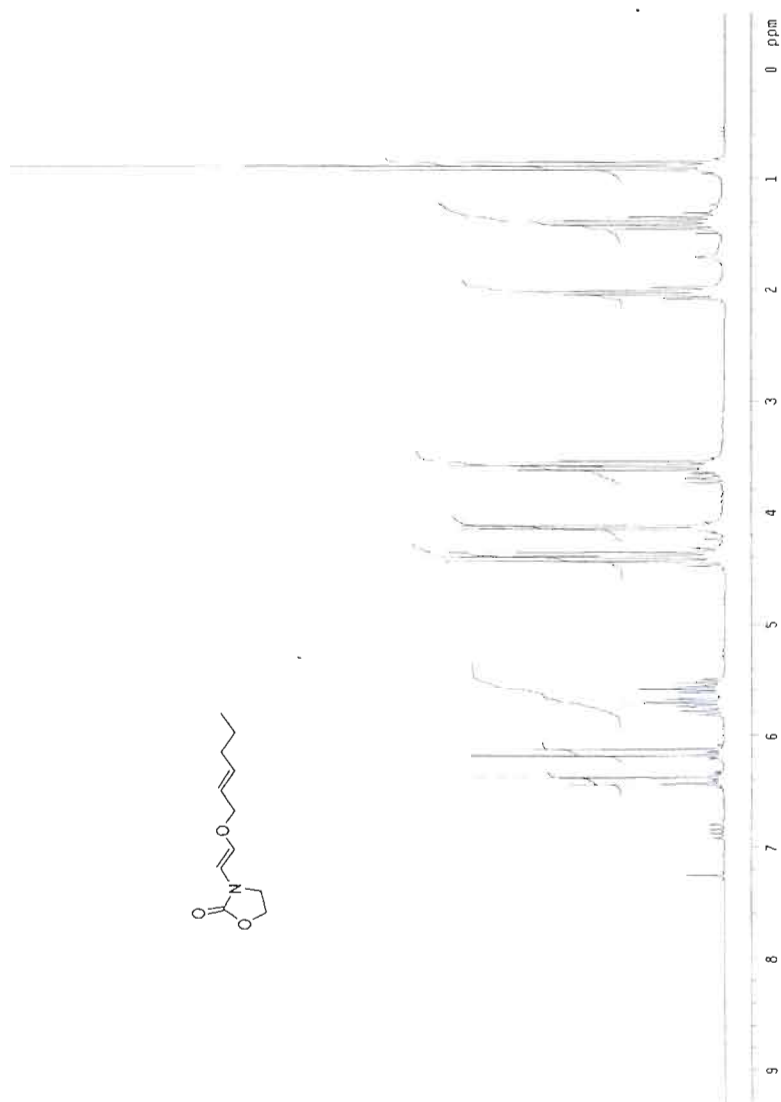


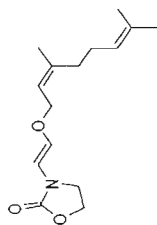
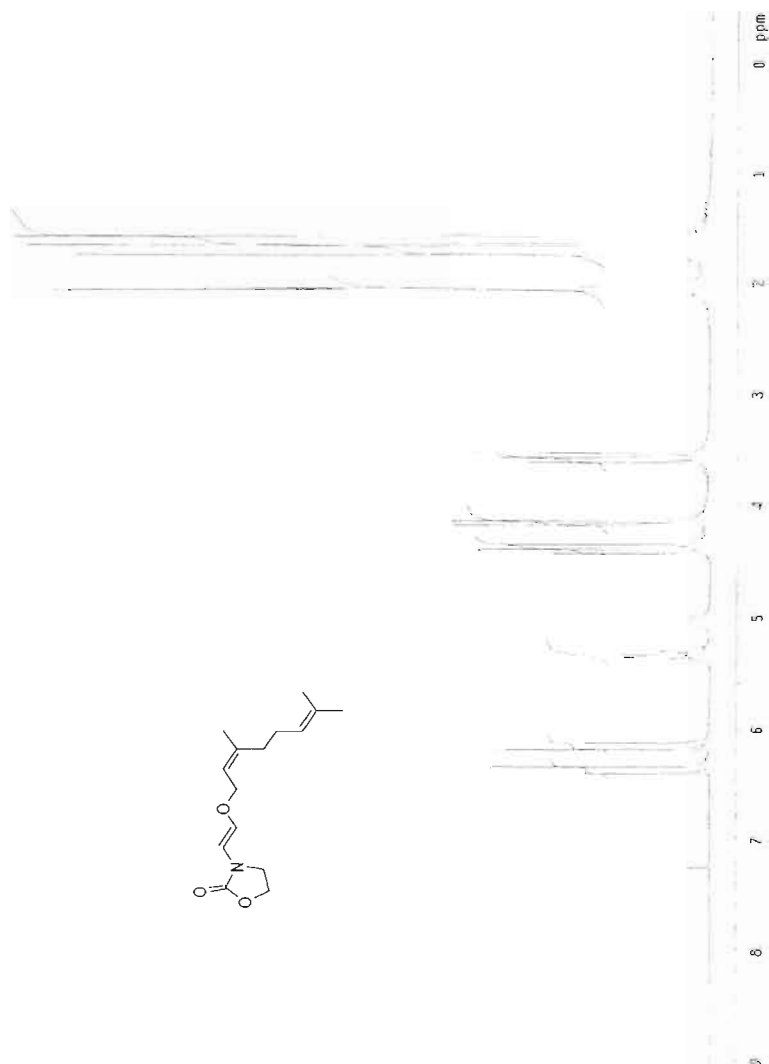
1-((1E)-2-((E)-hex-2-enyloxy)vinyl)pyrrolidin-2-one (**56**)

(E)-1-(2-(allyloxy)vinyl)pyrrolidin-2-one (**60**)

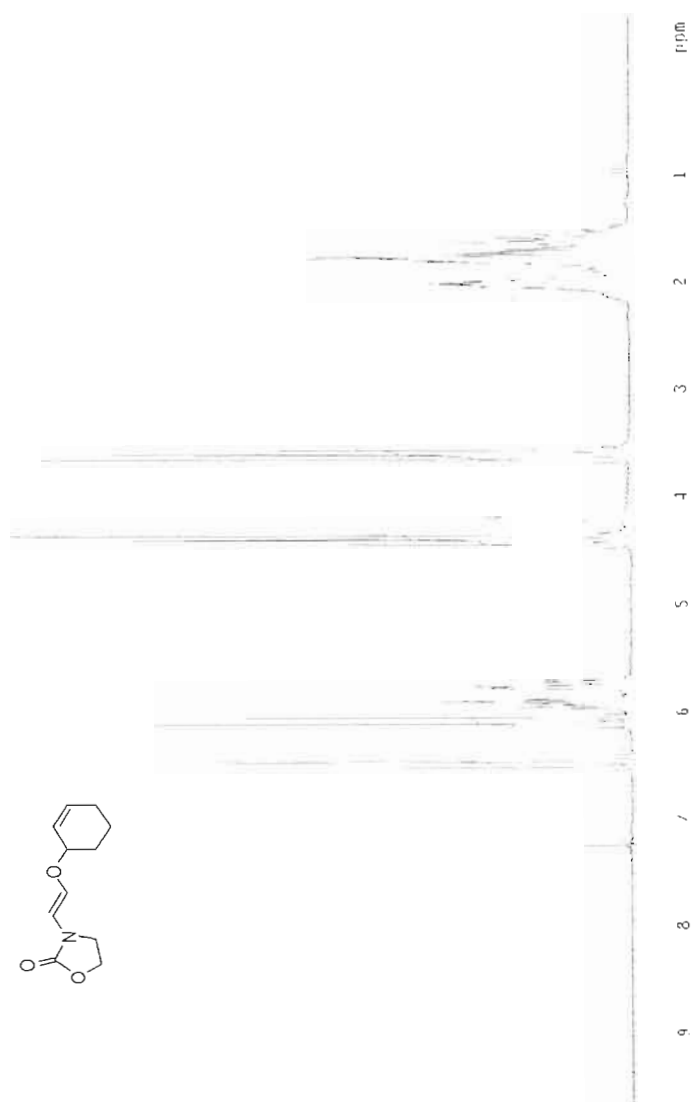


3-((E)-2-((E)-hex-2-enyloxy)vinyl)oxazolidin-2-one (**61**)

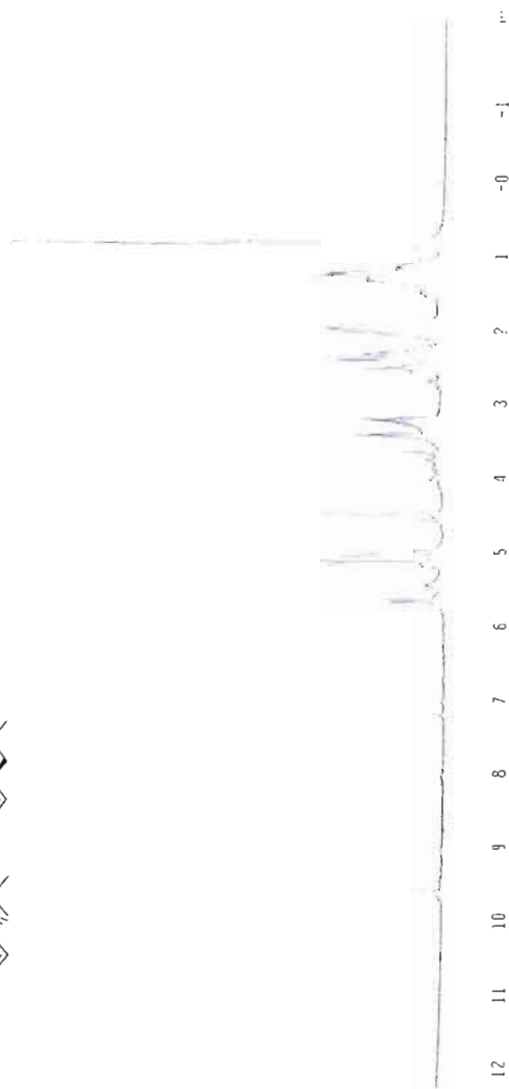
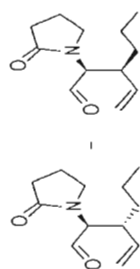


3-((E)-2-((Z)-3,7-dimethylocta-2,6-dienyloxy)vinyl)oxazolidin-2-one (62)

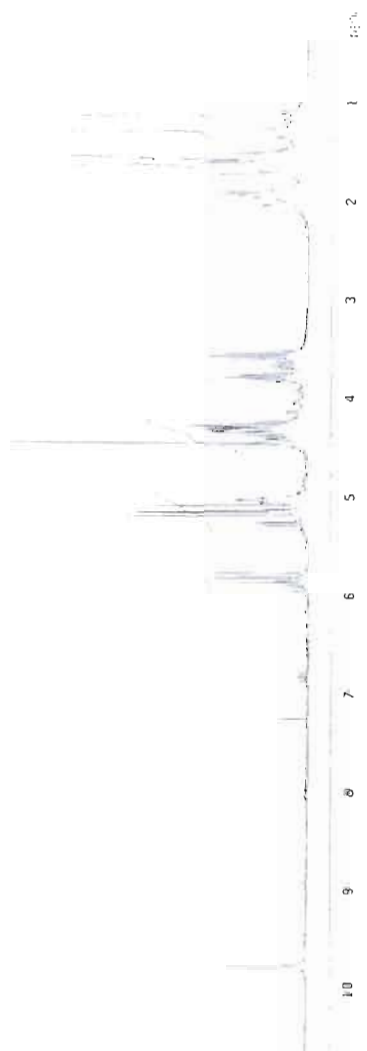
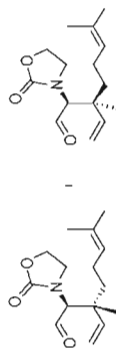
(E)-3-(2-(cyclohex-2-enyloxy)vinyl)oxazolidin-2-one (63)

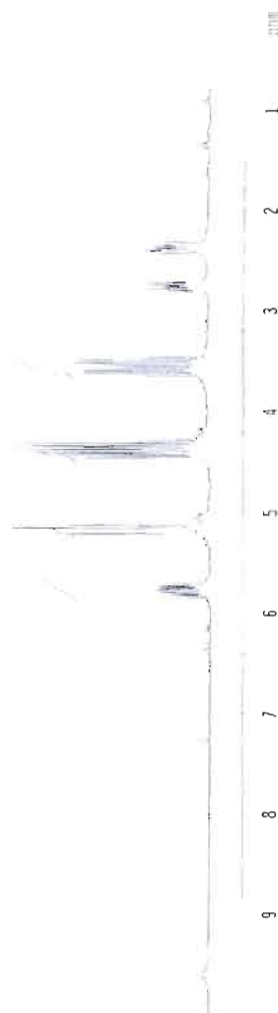
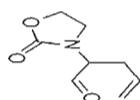


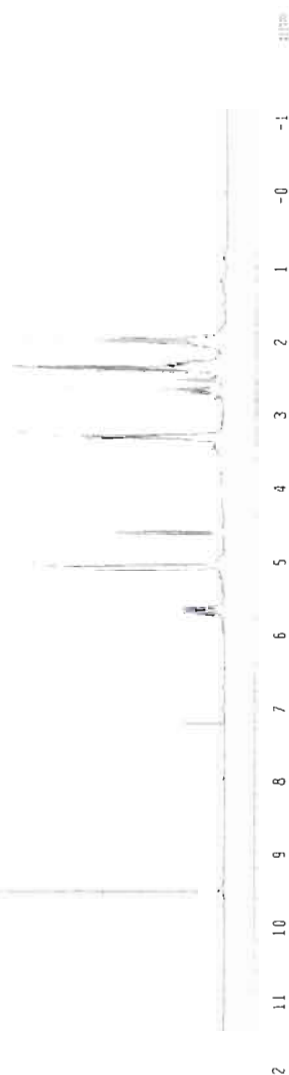
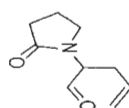
Anti-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-3-vinylhexanal (87) + Syn-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-3-vinylhexanal (87a)



Anti-3,7-dimethyl-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-vinyloct-6-enal (**90**) + Syn-3,7-dimethyl-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-vinyloct-6-enal (**90a**)



2-(2-oxooxazolidin-3-yl)pent-4-enal (113)

2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)pent-4-enal (**114**)

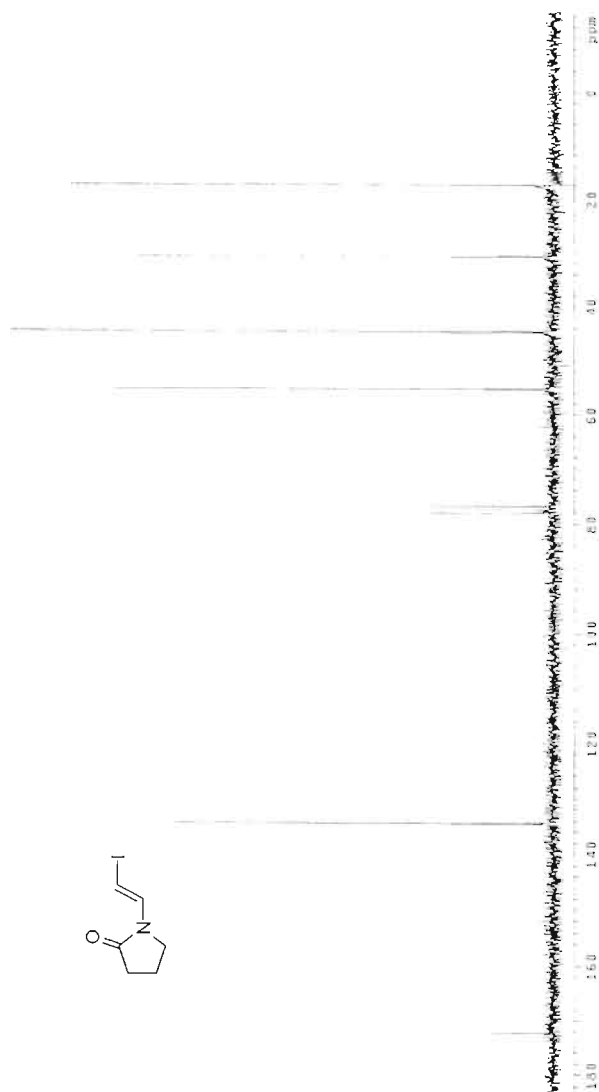
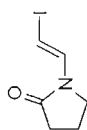
APPENDICE B

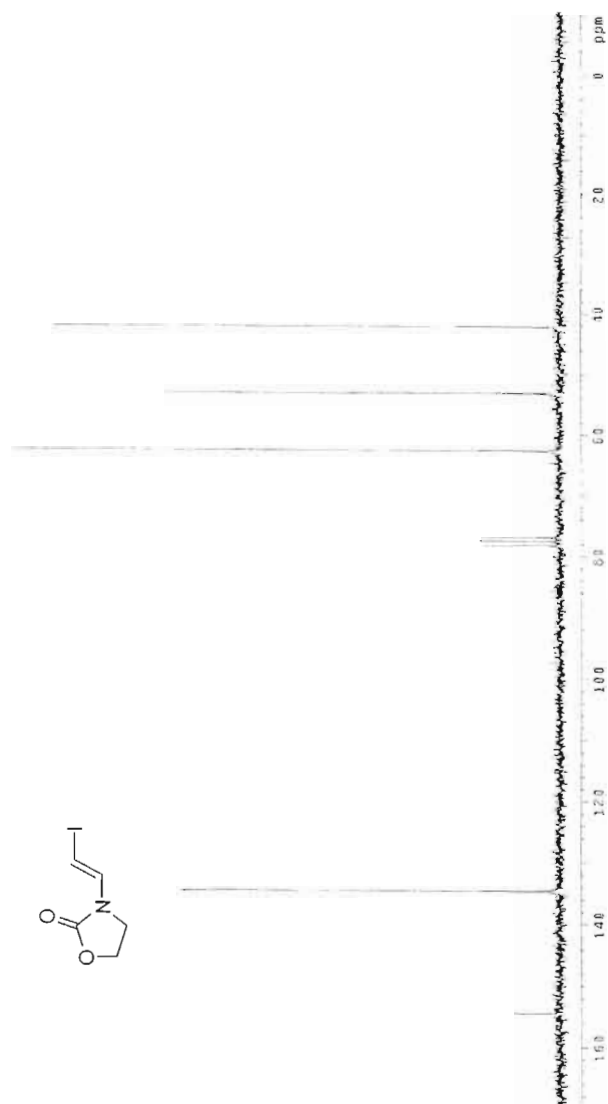
SPECTRES RMN ^{13}C

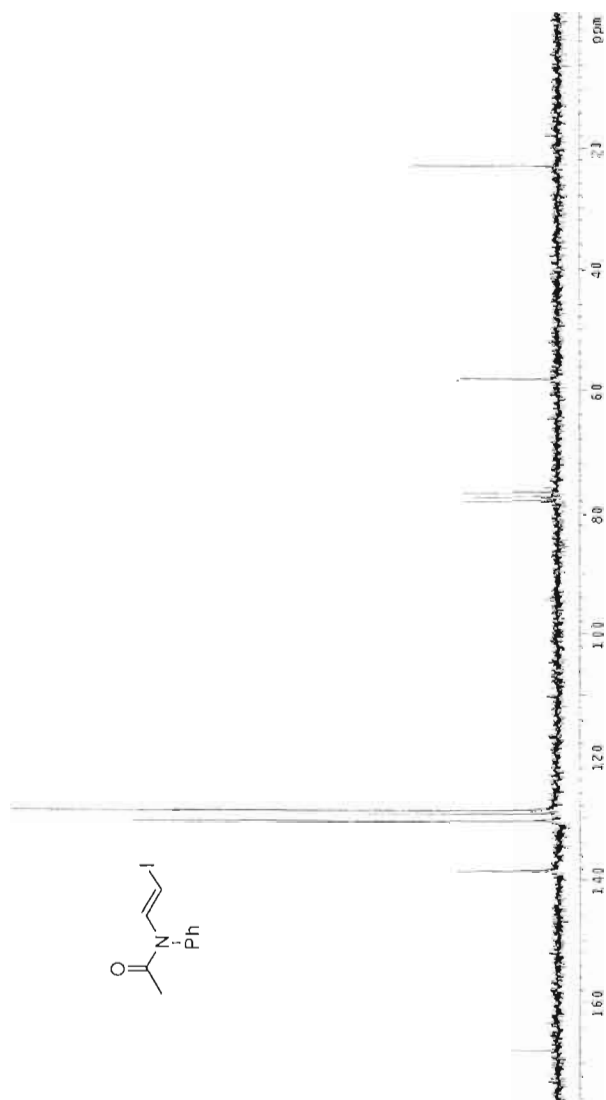
Les spectres RMN ^{13}C sont présentés selon l'ordre de parution dans le texte.

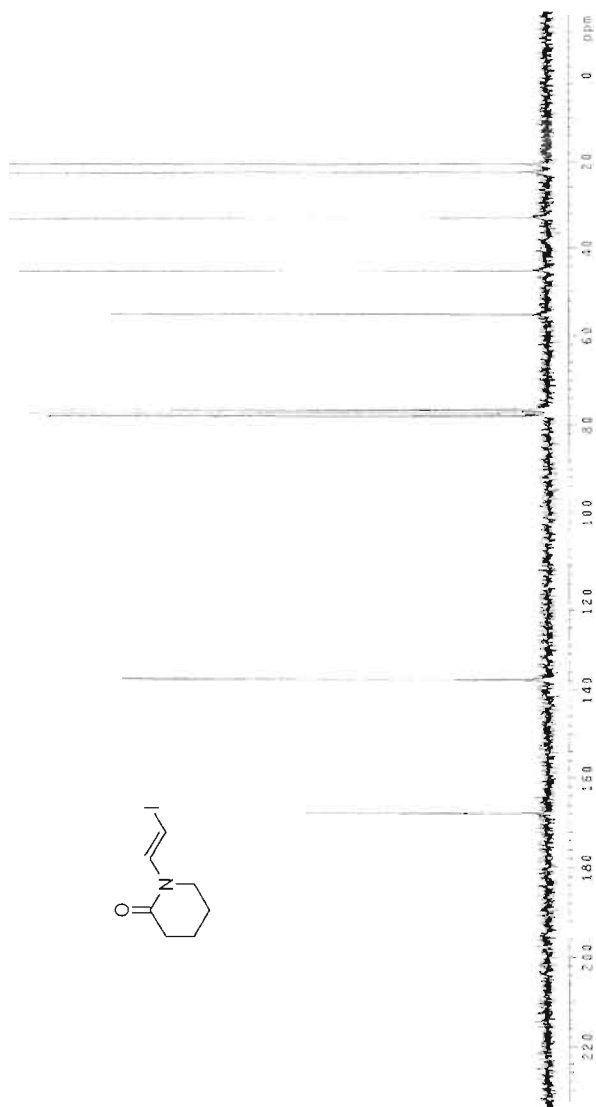
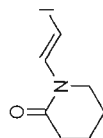
Tous les spectres des composés analysés ont été enregistrés dans le chloroforme deutéré, excepté pour le composé **56**, où il y a eu utilisation de benzène deutéré.

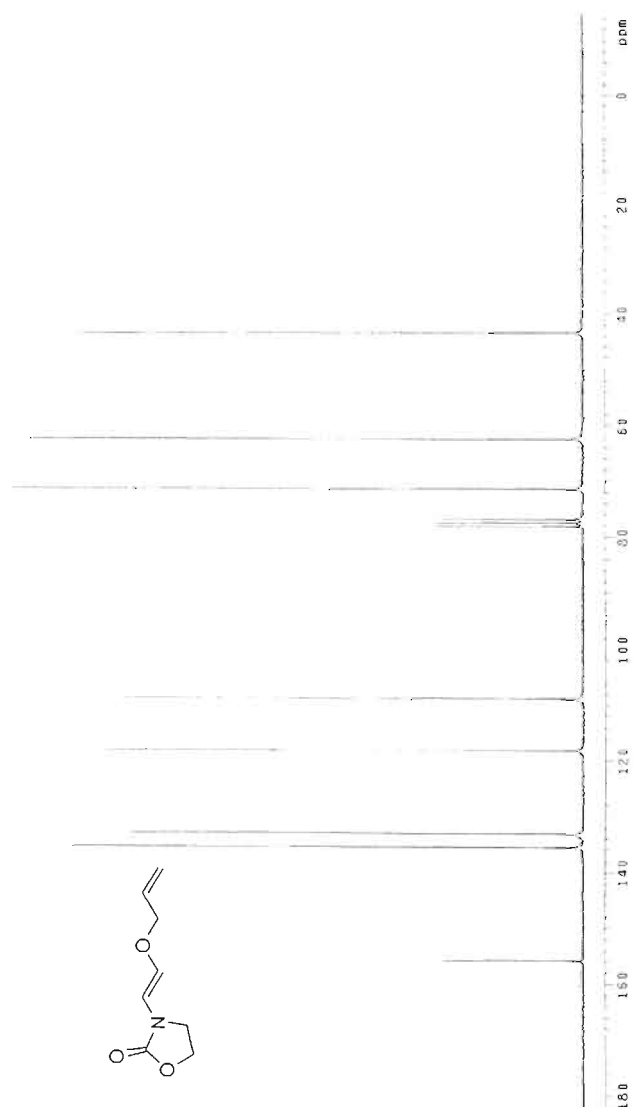
3-((E)-2-Iodovinyl)-pyrrolidin-2-one (30)

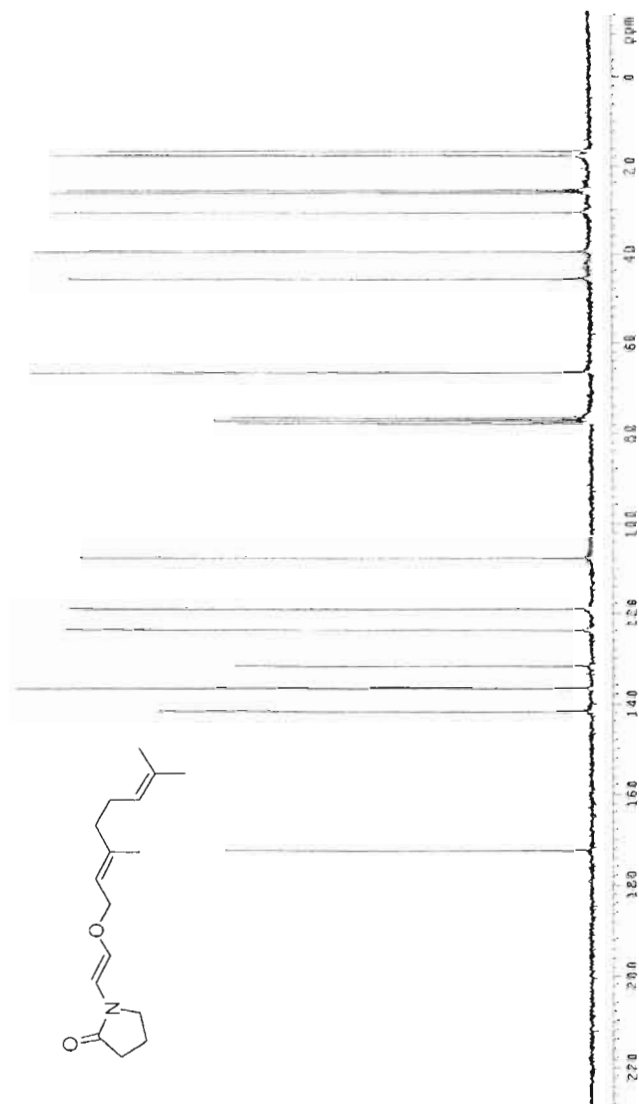


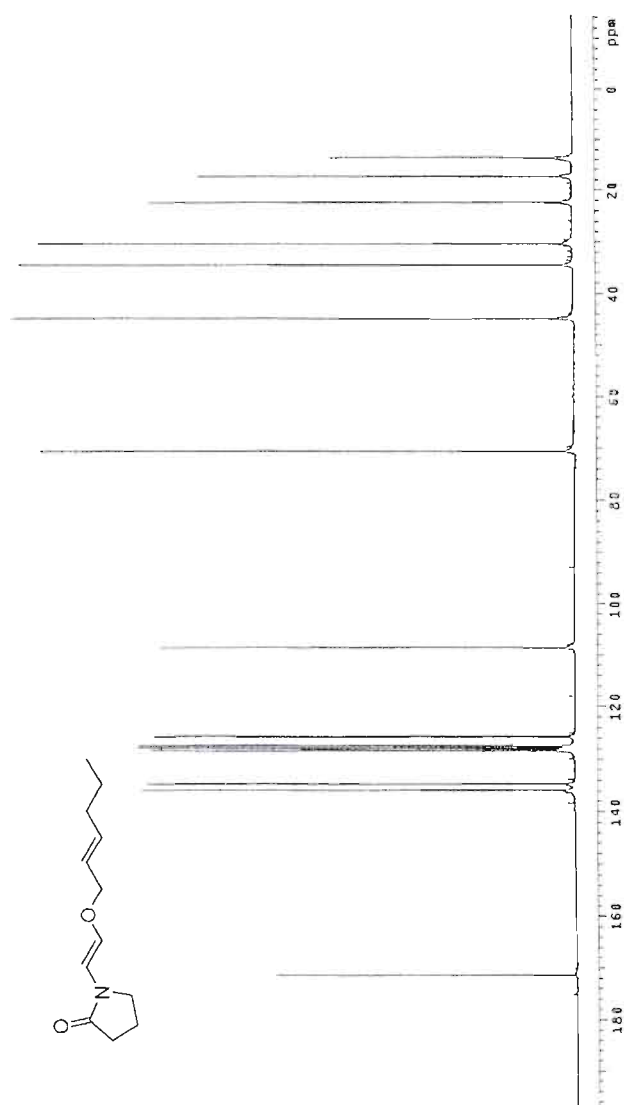
1-((E)-2-Iodovinyl)-oxazolidin-2-one (31)

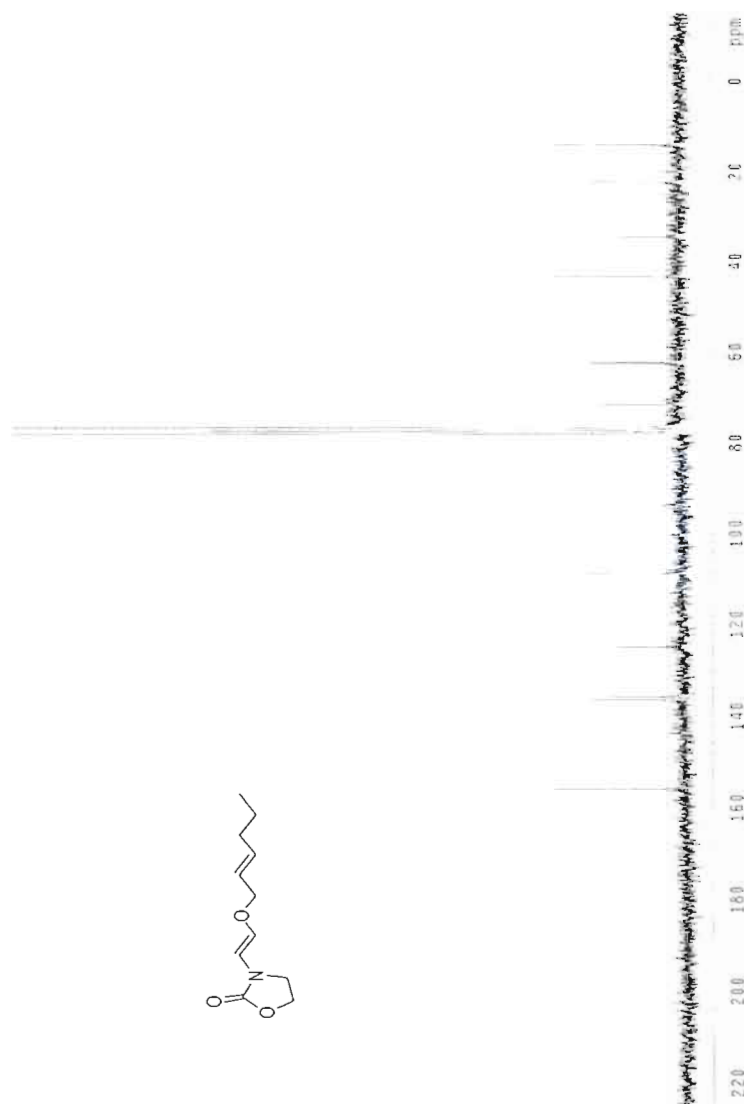
1-((E)-2-Iodovinyl)-1-phenylacetamide (32)

1-((E)-2-Iodovinyl)-piperidin-2-one (**33**)

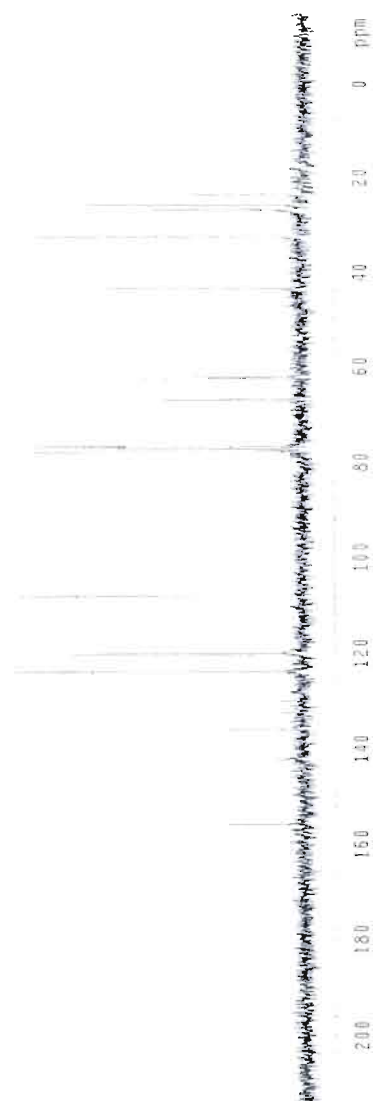
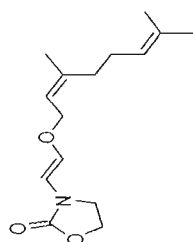
3-((E)-2-(allyloxy)vinyl)oxazolidin-2-one (**45**)

1-((1E)-2-((E)-3,7-Dimethylocta-2,6-dienyloxy)vinyl) pyrrolidin-2-one (**51**)

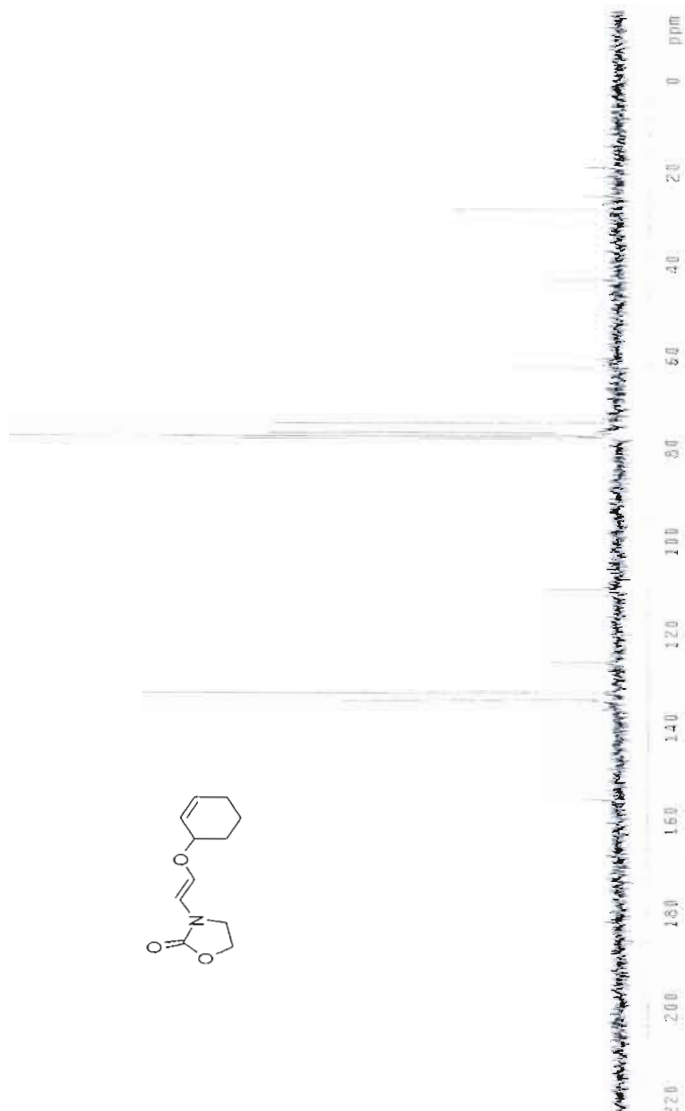
1-((1E)-2-((E)-hex-2-enyloxy)vinyl)pyrrolidin-2-one (**56**)

3-((E)-2-((E)-hex-2-enyloxy)vinyl)oxazolidin-2-one (**61**)

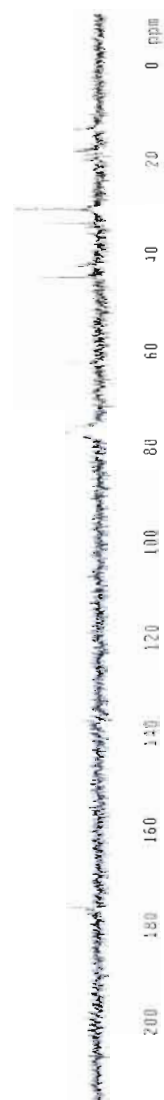
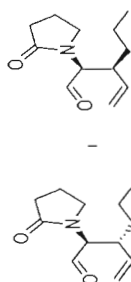
3-((E)-2-((Z)-3,7-dimethylocta-2,6-dienyloxy)vinyl)oxazolidin-2-one (62)



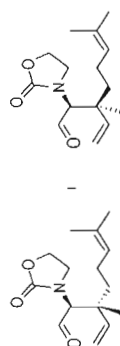
(E)-3-(2-(cyclohex-2-enyloxy)vinyl)oxazolidin-2-one (**63**)

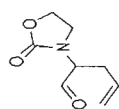
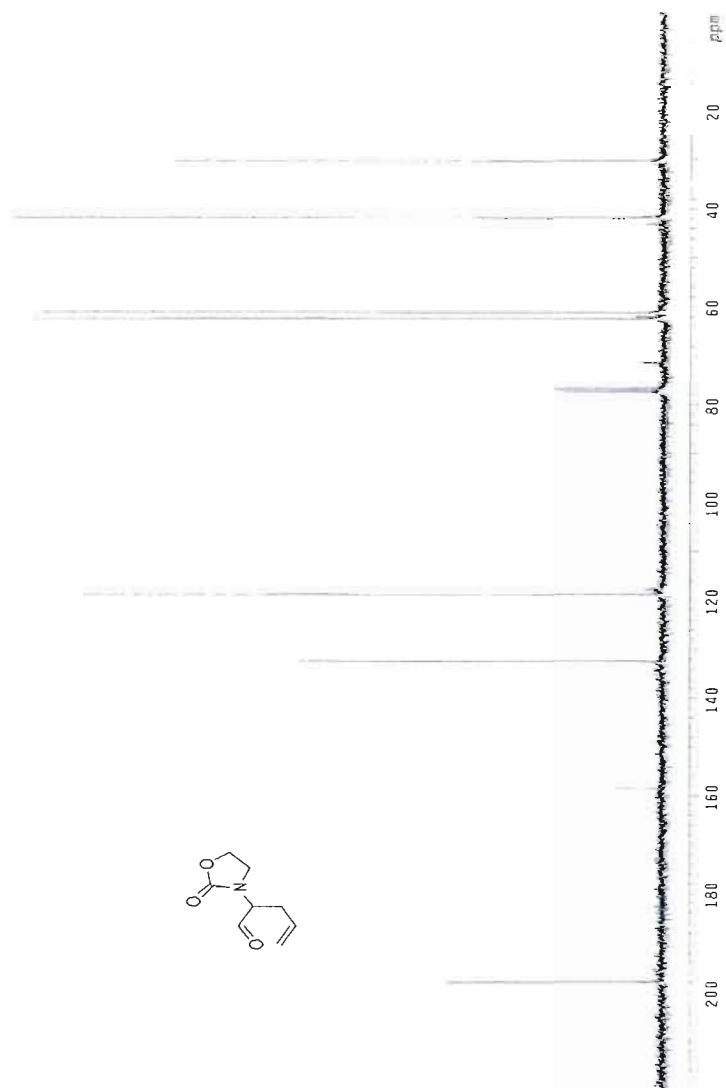


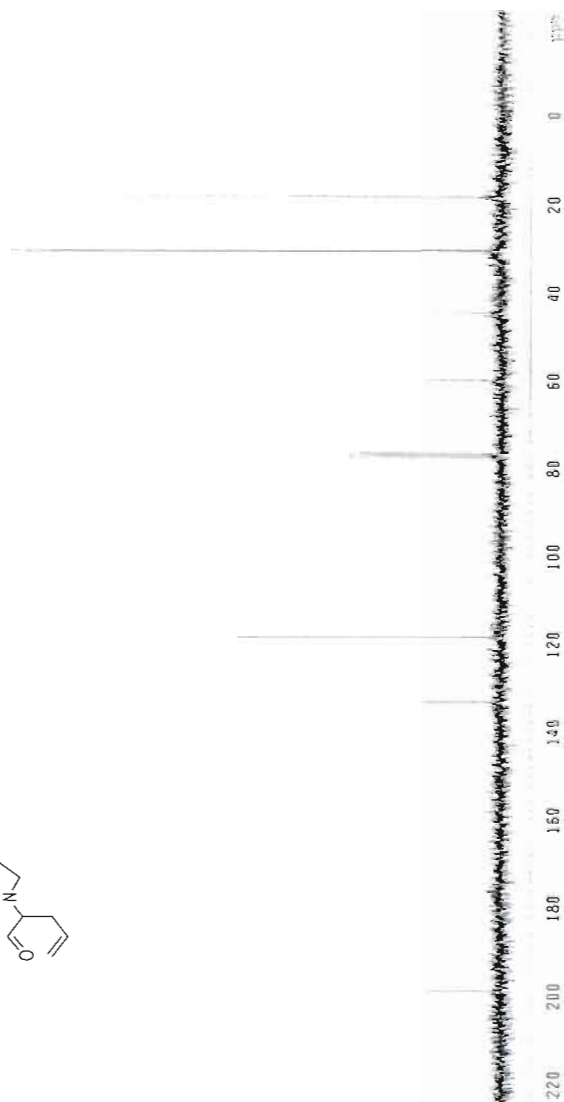
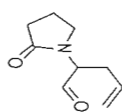
Anti-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-3-vinylhexanal (**87**) + Syn-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-3-vinylhexanal (**87a**)



Anti-3,7-dimethyl-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-vinyloct-6-enal (**90**) + Syn-3,7-dimethyl-2-(2-oxooxazolidin-3-yl)-3-vinyloct-6-enal (**90a**)



2-(2-oxooxazolidin-3-yl)pent-4-enal (113)

2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)pent-4-enal (**114**)

RÉFÉRENCES

- (1) Sewald, N., Jakubke, H. 2002. Peptides: Chemistry and Biology. Wiley-VCH. Weinheim;
Grant, G.A. 2002. Synthetic Peptides. Oxford University Press; Magliery, T. J., Medicinal Chemistry Reviews, 2005, 2, 303
- (2) A. Strecker, Ann. 1850, 91, 27
- (3) G. C. Barrett, Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids, Chapman and Hall, New York, 1985
- (4) Lipton, M.; Namdev, N. D.; Gigstad, K. M.; Iyer, M. S. Amino Acids, 1996, 11, 259 (11)
Martin Hiersemann; Lars Abraham. Eur. J. Org. Chem. 2002, 1461-1471
- (5) Exemples sélectionnés : (a) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 4901- 4902. (b) Corey, E. J.; Grogan, M. J. Org. Lett. 1999, 1, 157-160. (c) Ishitani, H.; Komiyama, S.; Kobayashi, S. Angew. Chem., Int. Ed. 1998, 37, 3186-3188. (d) Krueger, C. A.; Kuntz, K. W.; Dzierba, C. D.; Wirschn, W. G.; Gleason, J. D.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 4284-4285. (h) Takamura, M.; Hamashima, Y.; Usuda, H.; Kanai, M.; Shibasaki, M. Angew. Chem., Int. Ed. 2000, 39, 1650-1652
- (6) Martin Castro, A.M. Chem. Rev. 2004, 104, 2939
- (7) Mémoire de maîtrise de Gabriel Sanapo «Synthèse d'énamides β -fonctionnalisés : vers une nouvelle voie de préparation stéréosélective d'acides aminés non naturels» voir : <http://www.archipel.uqam.ca/1138/1/M10398.pdf>
- (8) Wright, M, E; Lowe-Ma, C, K; Organometallics, 1990, 9, 347
- (9) Kohno, J; Koguchi, Y; Nishio, M; Nakao, K; Kuroda, M; Shimizu, R; Ohnuki, T; Komatsubara, S. J. Org. Chem. 2000, 65, 990; Toske, S, G; Jensen, P, R; Kauffman, C, A; Fenical, W. Tetrahedron 1998, 54, 13459
- (10) Sanapo, G. F.; Daoust, B. Tetrahedron Letters 2008, 49, 4196-4199

- (11) Martin Hiersemann; Lars Abraham. *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 1461-1471
- (12) Casalnuovo, A. et coll. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 5043; Bates, C., Gujadhur, K., Venkataraman, D. *Org. Letters.* 2002, 4, 2803
- (13) Williams, A. L., Kinney, R.E., Bridger, R. F. *J. Org. Chemistry.* 1967, 32, 2501
- (14) a) Armin de Meijere, Diederich, F. 2004. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions.* Weinheim. Wiley-VCH; b) *ibid.* 704; c) *ibid.* 708; d) *ibid.* 217
- (15) Lindley, J. *Tetrahedron.* 1984, 40, 1433
- (16) a) Stewart, J., Bacon, R. G. R., *J. Chem. Soc.* 1965, 4953; b) Ullman, F. et coll., *Annalen*, 1905, 38, 2211
- (17) Paine, A. J., *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 1496
- (18) L. Jiang, G. E. Job, A. Klapars, S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, 2003, 5, 3667-3669
- (19) Y.-J. Chen, H.-H. Chen, *Org. Lett.*, 2006, 8, 5609-5612
- (20) Hu, Tianshu; Li, Chaozhong, *Organic Letters*, 2005, 2035-20380
- (21) a) Nordmann, G. Buchwald, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 4978; b) Jiang, L., Job, G, E, Klapars, A., Buchwald, S. L. *Org. Lett.* 2003, 5, 3667
- (22) Tao, F. et coll. *Org. Letters*, 2003, 5, 2169
- (24) Andrews, L. E., Kepner, R.E., *J. Org. Chem.* 1948, 13, 208
- (25) a) Ogura, T. Et coll. *Anal. Chem.* 1983, 55 1673; b) Ogura et coll. 1984. *Anal. Chem.* 56, 2830

- (26) F. A. Cotton, G. Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry*, fifth edition, J. Wiley and sons, 1988
- (27) Paine, A. J., *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 1496
- (28) Jose Barluenga, Fernando Aznar, Ramdn Liz, and Miguel Bayod. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 5190-5194
- (29) Burrows, C. J.; Carpenter, B. K. *J. Am. Chem. SOC.* 1981, 103, 6983-6984
- (30) a) Maruoka, K., Banno, H., Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 7791; b) Corey, E. J., Lee, D.H. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 4026; c) Ito, H., Sato, A., Kobayashi, T., Taguchi, T. *Chem. Commun.* 1998, 2441; d) Ito, H., Sato, A., Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 4815, e) Calter, M., Hollis, T. K., Overman, L. E., Ziller, J.; Zipp, G. G. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 1449
- (31) a) Enders, D.; Knopp, M.; Schiffers, R. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1996, 7, 1847; b) Lutz, R., *P. Chem. Rev.* 1984, 84, 206
- (32) Grieco, P. A.; Brandes, E. B.; McCann, S.; Clark, J. D. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 5849
- (33) Wipf, P.; Rodriguez S.; *Adv. Synth. Catal.* 2002, 344, 434-440
- (34) a) Baan, V, D.; Bickelhaupt, F.; *Tetrahedron Letters.* 1986, 27, 6267; b) Overman, L. E.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1984, 96, 565; c) Lutz, R. *P. Chem. Rev.* 1984, 84, 205
- (35) Sugima, M.; Nakai, T. *Chem. Lett.* 1995, 697
- (36) N.J. Kerrigan et coll. *Tetrahedron Letters.* 2008, 64, 6863-6869
- (37) Takai, K.; Mori, L.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 3985
- (38) Robert K. Boeckman Jr., Michael J. Neeb, and Micheal D. Gaul, *Tetrahedron Letters*, 1995, Vol. 36, No. 6, 803-806

(39) Cresswell S.L. et Haswell S.J, Microwave Ovens Out of the Kitchen, *J. Chem. Educ.*, 2001, 78, 900-904

(40) a) Gedye R., Smith F., Westaway K., Ali H., Baldisera L., Laberge L., et Rousell J, *Tetrahedron Lett.*, 1986, 26, 279-282; b) Giguere R.J., Bray T.L., Duncan S.M. et Majetich G., *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 4945-4948

(41) a) Loupy A. (ed.), *Microwaves in Organic Synthesis* - Wiley-VCH, 2002; b) Lidström P., Tierney J., Wathey B. et Westman J., *Microwave assisted organic synthesis, a review*, *Tetrahedron* (report n°589, 2001, 57, 9225-9283.; c) Caddick S., *Microwave Assisted Organic Reactions*, *Tetrahedron* (report n°381), 1995, 51, 10403-10432.; d) Majetich G. et Hicks R., *Radiat. Phys. Chem.*, 1995, 45, 567-579

(42) a) Bari S.S., Bose A.K., Chaudhary A.G., Manhas M.S., Raju V.S. et Robb E.W., *Reactions accelerated by microwave radiation in the undergraduate organic laboratory* - *J. Chem. Educ.*, 1992, 69, 938-939 ; b) Elder J.W. et Holtz K.M., *Microwave Microscale Organic Experiments*, *J. Chem. Educ.*, 1996, 73, A104-A105 ; c) Trehan I.R., Brar J.S., Arora A.K. et Kad G.L., *Fries Rearrangement Accelerated by Microwave Radiation in the Undergraduate Organic Laboratory*, *J. Chem. Educ.*, 1997, 74, 324 ; d) Parquet E. et Lin Q., *Microwave Assisted Wolff-Kishner Reduction Reaction*, *J. Chem. Educ.*, 1997, 74, 1225 ; e) Mirafzal G.A. et Summer J.M., *Microwave Irradiation Reactions: Synthesis of Analgesic Drugs*, *J. Chem. Educ.*, 2000, 77, 356

(43) Gabriel C., Gabriel S., Grant E.H., Halstead B.S.J. et Mingos D.M.P., *Dielectric parameters relevant to microwave dielectric heating*, *Chem. Soc. Rev.* 1998, 27, 213-223

(44) Ern  B.H., *Thermodynamics of Water Superheated in the Microwave Oven*, *J. Chem. Educ.*, 2000, 77, 1309

(45) Perreux L. et Loupy A., *A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium, and mechanistic considerations*, *Tetrahedron* (report n°588), 2001, 57, 9199-9223

(46) a) Gutierrez E., Loupy A., Bram G. et Ruiz-Hitzky E., *Inorganic solids in dry media : an efficient way for developing microwave irradiation activated organic reactions*, *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 1, 945-948 ; b) Bram G., Loupy A., Majdoub M., Gutierrez E. et Ruiz-Hitzky E., *Alkylation of Potassium Acetate in Dry Media Thermal-Activation in Commercial Microwave-Ovens*, *Tetrahedron*, 1990, 46, 5167-5476 ; c) Ben-Alloum A., Labiad B. et Villemin D., *Application of Microwave Heating Techniques for Dry Organic Reactions*, *J. Chem. Soc., Chem. Comm*, 1989, 386

(47) Varma R.S., Clay and clay-supported reagents in organic synthesis, Tetrahedron (report n°598), 2002, 58, 1235-1255

(48) a) Loupy A., Synthèse organique sous micro-ondes en absence de solvant : un procédé efficace pour la chimie verte, Act. Chim., fév., 2004, 18-26 ; b) Varma R.S., Solvent-free organic synthesis using supported reagents and microwave irradiation, Green Chem., june, 1999, 115-125

(49) Cintas P. et Luche J.-L., Green Chemistry, The Sonochemical Approach, Green Chem., 1999, 1, 43-55

(50) a) Sherrmann M.-C. et Lubineau A., 2003, Synthèse organique en phase aqueuse, Act. Chim., avril-mai, 2003, 72-76 et réf. cit.; b) Fringuelli F., Piermatti O. et Pizzo F., One-Pot Synthesis of 7-Hydroxy-3-carboxycoumarin in Water, J. Chem. Educ., 2004, 81, 874-876

(51) Smith K. (éd.), Solid Supports and Catalysts in Organic Synthesis, Prentice Hall, 1992

(52) Cheymol N., Eastes R.-E. et Hoff M., « La microchimie » : une nouvelle façon de penser dans l'enseignement de la chimie expérimentale – Act. Chim., février, 1998, 10

(53) C. Oliver Kappe, Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 6250-6284

(54) Burrows, C. J.; Carpenter, B. K. J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 6983-6984 (55)

(55) Brandes E. B., Grieco P. A., Gajewski J. J. J. Org. Chem. 1989, 54, 515

(56) Durand-Leville T., Gobi L. B., Gray B. L., Ray S. V., Scott V. S. Org. Lett. 2002, 4, 3847

(57) Sampath Kumar H. M., Anjaneulu S., Subba Reddy B. V., Yadav J. S. Synlett 2000, 1139

(58) Nordmann, G.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 4978-4979

(59) C. Oger, Y. Brinkmann, S. Bouazzaoui, T. Durand, J.-M. Galano, Org. Lett. 2008, 10(21), 5087-5090